

Dieser Text dient lediglich zu Informationszwecken und hat keine Rechtswirkung. Die EU-Organe übernehmen keine Haftung für seinen Inhalt. Verbindliche Fassungen der betreffenden Rechtsakte einschließlich ihrer Präambeln sind nur die im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und auf EUR-Lex verfügbaren Texte. Diese amtlichen Texte sind über die Links in diesem Dokument unmittelbar zugänglich

► **B** VERORDNUNG (EU) 2019/6 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 11. Dezember 2018

über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

(ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 43)

Geändert durch:

| | | | | | | | Amtsblatt | | |
|--------------------|--|--|--|--|--|--|-----------|-------|-----------|
| | | | | | | | Nr. | Seite | Datum |
| ► <u>M1</u> | Delegierte Verordnung (EU) 2021/805 der Kommission vom 8. März 2021 | | | | | | L 180 | 3 | 21.5.2021 |
| ► <u>M2</u> | Delegierte Verordnung (EU) 2023/183 der Kommission vom 23. November 2022 | | | | | | L 26 | 7 | 30.1.2023 |

Berichtigt durch:

- **C1** Berichtigung, ABl. L 163 vom 20.6.2019, S. 112 (2019/6)
- **C2** Berichtigung, ABl. L 326 vom 8.10.2020, S. 15 (2019/6)
- **C3** Berichtigung, ABl. L 241 vom 8.7.2021, S. 17 (2019/6)
- **C4** Berichtigung, ABl. L 151 vom 2.6.2022, S. 74 (2019/6)



**VERORDNUNG (EU) 2019/6 DES EUROPÄISCHEN
PARLAMENTS UND DES RATES**

vom 11. Dezember 2018

über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

KAPITEL I

GEGENSTAND, ANWENDUNGSBEREICH UND BEGRIFFSBESTIMMUNGEN:

Artikel 1

Gegenstand

Mit dieser Verordnung werden Inverkehrbringen, Herstellung, Einfuhr, Ausfuhr, Abgabe, Vertrieb, Pharmakovigilanz, Kontrolle und Verwendung von Tierarzneimitteln geregelt.

Artikel 2

Anwendungsbereich

- (1) Diese Verordnung gilt für Tierarzneimittel, die gewerblich zubereitet wurden, oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren angewendet wurde, und die in Verkehr gebracht werden sollen.
- (2) Zusätzlich zu den in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Produkten gelten die Artikel 94 und 95 auch für Wirkstoffe, die als Ausgangsmaterial für Tierarzneimittel verwendet werden.
- (3) Zusätzlich zu den in Absatz 1 dieses Artikels genannten Produkten gelten die Artikel 94, 105, 108, 117, 120, 123 und 134 auch für inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die auf der Basis von — aus einem zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden Tier oder Tieren — isolierten pathogenen Organismen und Antigenen hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder dieser Tiere in derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung eines oder mehrerer Tiere eines Bestands mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung verwendet werden.
- (4) Abweichend von Absatz 1 und Absatz 2 des vorliegenden Artikels gelten nur die Artikel 55, 56, 94, 117, 119, 123 und 134 sowie Kapitel IV Abschnitt 5 für gemäß Artikel 5 Absatz 6 zugelassene Tierarzneimittel.
- (5) Abweichend von Absatz 1 des vorliegenden Artikels gelten die Artikel 5 bis 15, 17 bis 33, 35 bis 54, 57 bis 72, 82 bis 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 bis 116, 128, 130 und 136 nicht für homöopathische Tierarzneimittel, die gemäß Artikel 86 registriert sind.
- (6) Zusätzlich zu den in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Produkten gilt Kapitel VII außerdem für:
 - a) Stoffe, die anabole, infektionshemmende, antiparasitäre, entzündungshemmende, hormonale, narkotisierende oder psychotrope Eigenschaften aufweisen und die bei Tieren verwendet werden dürfen;
 - b) Tierarzneimittel, die in einer Apotheke oder von einer nach nationalem Recht hierzu befugten Person nach tierärztlicher Verschreibung für ein bestimmtes Tier oder eine kleine Gruppe von Tieren zubereitet wurden („*formula magistralis*“);

▼B

c) Tierarzneimittel, die in einer Apotheke nach Vorschrift eines Arzneibuchs zubereitet wurden und für die unmittelbare Abgabe an den Endverbraucher bestimmt sind („*formula officinalis*“). Diese „*formula officinalis*“ bedarf einer tierärztlichen Verschreibung, wenn sie für — der Lebensmittelgewinnung dienende — Tiere gedacht ist.

(7) Diese Verordnung gilt nicht für

- a) Tierarzneimittel, die autologe oder allogene Zellen oder Gewebe enthalten, die keinem industriellen Prozess unterzogen wurden,
- b) Tierarzneimittel auf der Basis radioaktiver Isotope,
- c) Futtermittel-Zusatzstoffe gemäß Artikel 2 Absatz 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾;
- d) Tierarzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind,
- e) Arzneifuttermittel und Zwischenerzeugnisse nach Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe a und b der Verordnung (EU) 2019/4 des Europäischen Parlaments und des Rates;

(8) Diese Verordnung lässt mit Ausnahme des zentralisierten Zulassungsverfahrens die nationalen Gebührenbestimmungen unberührt.

(9) Diese Verordnung hindert einen Mitgliedstaat nicht daran, in seinem Hoheitsgebiet nationale Kontrollmaßnahmen für Suchtstoffe und psychotrope Stoffe beizubehalten oder einzuführen, die er für angebracht hält.

Artikel 3

Kollisionsnorm

(1) Fällt ein Tierarzneimittel gemäß Artikel 2 Absatz 1 der vorliegenden Verordnung gleichzeitig in den Geltungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽²⁾ oder der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 und ergibt sich ein Konflikt zwischen der vorliegenden Verordnung und der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 oder der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003, so hat die vorliegende Verordnung Vorrang.

(2) Für die Zwecke von Absatz 1 des vorliegenden Artikels kann die Kommission mittels Durchführungsrechtsakten bestimmen, ob ein spezifisches Erzeugnis oder eine Gruppe von Erzeugnissen als Tierarzneimittel einzustufen ist. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

Artikel 4

Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck

⁽¹⁾ Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung (ABl. L 268 vom 18.10.2003, S. 29).

⁽²⁾ Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten (ABl. L 167 vom 27.6.2012, S. 1).

▼B

1. „Tierarzneimittel“ alle Stoffe oder Stoffzusammenstellungen, die mindestens eine der nachstehenden Voraussetzungen erfüllen:

▼C4

- a) Ihnen werden Eigenschaften zur Behandlung oder zur Verhütung von Tierkrankheiten zugeschrieben;
- b) sie sind dazu bestimmt, im oder am tierischen Körper angewendet oder einem Tier verabreicht zu werden, um die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen;

▼B

- c) sie sind dazu bestimmt, bei Tieren zum Zweck einer medizinischen Diagnose verwendet zu werden;
 - d) sie sind zur Euthanasie von Tieren bestimmt;
2. „Stoffe“ alle Stoffe folgenden Ursprungs:
 - a) menschlichen Ursprungs;
 - b) tierischen Ursprungs;
 - c) pflanzlichen Ursprungs;
 - d) chemischen Ursprungs;
 3. „Wirkstoff“ jeder Stoff oder ein Gemisch von Stoffen, der dazu bestimmt ist, bei der Herstellung eines Tierarzneimittels verwendet zu werden und der bzw. das im Falle der Verwendung bei der Herstellung dieses Arzneimittels zu einem seiner wirksamen Bestandteile wird;
 4. „Hilfsstoff“ jeder Bestandteil eines Tierarzneimittels mit Ausnahme von Wirkstoffen oder Verpackungsmaterial;
 5. „immunologische Tierarzneimittel“ Tierarzneimittel, die dazu bestimmt sind, Tieren verabreicht zu werden, um eine aktive oder passive Immunität zu erzeugen oder um den Immunitätszustand zu diagnostizieren;
 6. „biologische Tierarzneimittel“ Tierarzneimittel, bei denen ein Wirkstoff ein biologischer Stoff ist;
 7. „biologische Stoffe“ Stoffe, die von einer biologischen Quelle produziert oder aus ihr extrahiert werden und bei denen die Bestimmung ihrer Merkmale und Qualität eine Kombination physikalisch-chemisch-biologischer Tests sowie Kenntnisse des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erfordert;
 8. „Referenztierarzneimittel“ ein Tierarzneimittel, das gemäß den in Artikel 5 Absatz 1 genannten Artikeln 44, 47, 49, 52, 53 oder 54 auf Antrag nach Artikel 8 zugelassen ist;
 9. „generisches Tierarzneimittel“ ein Tierarzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenztierarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenztierarzneimittel nachgewiesen wurde;
 10. „homöopathische Tierarzneimittel“ Tierarzneimittel, die nach einem — im *Europäischen Arzneibuch* oder, falls dort nicht enthalten, nach einem in den offiziell gebräuchlichen Arzneibüchern der Mitgliedstaaten beschriebenen — homöopathischen Zubereitungsverfahren aus homöopathischen Ursubstanzen hergestellt worden sind;

▼B

11. „antimikrobielle Resistenz“ die Fähigkeit eines Mikroorganismus, in einer Konzentration eines antimikrobiellen Stoffes zu überleben oder zu wachsen, die üblicherweise ausreicht, Mikroorganismen derselben Art zu hemmen oder abzutöten;
12. „antimikrobielle Wirkstoffe“ jeder zur Therapie oder Abwehr von Infektionen oder Infektionskrankheiten eingesetzte Stoff mit unmittelbarer Wirkung auf Mikroorganismen, einschließlich Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika;
13. „Antiparasitikum“ ein Stoff, der Parasiten abtötet oder ihre Entwicklung unterbricht und zur Behandlung oder Verhütung einer durch Parasiten verursachten oder übertragenen Infektion, eines entsprechenden Befalls oder einer entsprechenden Krankheit verwendet wird, einschließlich Stoffe mit repellierender Wirkung;
14. „Antibiotikum“ jeder Stoff mit unmittelbarer Wirkung auf Bakterien, der zur Therapie oder Abwehr von Infektionen oder Infektionskrankheiten eingesetzt wird;
15. „Metaphylaxe“ die Verabreichung eines Arzneimittels an eine Gruppe von Tieren nach einer Diagnose einer klinischen Erkrankung bei einem Teil der Gruppe mit dem Ziel, die klinisch erkrankten Tiere zu behandeln und die Ausbreitung der Erkrankung auf die Tiere einzudämmen, die in engem Kontakt stehen und gefährdet sind und die möglicherweise bereits subklinisch infiziert sind;
16. „Prophylaxe“ die Verabreichung eines Arzneimittels an ein Tier oder eine Gruppe von Tieren, bevor klinische Anzeichen einer Erkrankung auftreten, um eine Erkrankung oder Infektion zu verhindern;
17. „klinische Prüfung“ eine Studie, die dazu bestimmt ist, unter Feldbedingungen die Sicherheit oder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels unter normalen Bedingungen der Tierhaltung oder im Rahmen einer normalen tierärztlichen Praxis zum Zweck der Erlangung einer Zulassung oder die Änderung einer solchen Zulassung zu untersuchen;
18. „vorklinische Studie“ eine Studie, auf die die Definition einer klinischen Prüfung nicht zutrifft und die dazu bestimmt ist, die Sicherheit oder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels für die Erlangung einer Zulassung oder die Änderung einer solchen Zulassung zu untersuchen;
19. „Nutzen-Risiko-Bilanz“ eine Bewertung der positiven Wirkung des Tierarzneimittels im Verhältnis zu folgenden Risiken in Zusammenhang mit der Anwendung des Produkts:
 - a) jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Gesundheit von Mensch oder Tier,
 - b) jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt,
 - c) jedes Risiko im Zusammenhang mit einer Resistenzentwicklung;
20. „gebräuchlicher Name“ der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene internationale Freiname für einen Stoff oder in Ermangelung dessen der gemeinhin verwendete Name;
21. „Name des Tierarzneimittels“ entweder ein nicht zu Verwechslungen mit dem gebräuchlichen Namen führender Phantasie- oder ein gebräuchlicher oder wissenschaftlicher Name in Verbindung mit einem Markenzeichen oder dem Namen des Zulassungsinhabers;

▼B

22. „Stärke“ der Anteil an Wirkstoffen in einem Tierarzneimittel, ausgedrückt als Menge pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit je nach Darreichungsform;
23. „zuständige Behörde“ eine Behörde, die von einem Mitgliedstaat gemäß Artikel 137 benannt wurde;
24. „Kennzeichnung“ auf der Primärverpackung oder der äußeren Umhüllung angebrachte Angaben;
25. „Primärverpackung“ das Behältnis oder jede andere Form der Verpackung, die unmittelbar mit dem Tierarzneimittel in Berührung kommt;
26. „äußere Umhüllung“ die Verpackung, die die Primärverpackung enthält;
27. „Packungsbeilage“ den Beipackzettel zum Tierarzneimittel, der Informationen enthält, um eine sichere und wirksame Verwendung zu gewährleisten;
28. „Zugangsbescheinigung“ ein vom Dateneigner oder seinem Vertreter unterzeichnetes Originaldokument, in dem festgestellt wird, dass die betreffenden Daten gegenüber den zuständigen Behörden, der mit der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten Europäischen Arzneimittel-Agentur (im Folgenden „Agentur“) oder der Kommission zum Zwecke dieser Verordnung zum Vorteil des Antragstellers verwendet werden dürfen;
29. „begrenzter Markt“ einen Markt für einen der nachstehenden Arzneimitteltypen:
 - a) Tierarzneimittel für die Behandlung oder Prävention von Krankheiten, die selten oder geografisch begrenzt auftreten;
 - b) Tierarzneimittel für andere Tierarten als Rinder, Schafe für die Fleischerzeugung, Schweine, Hühner, Hunde und Katzen;
30. „Pharmakovigilanz“ wissenschaftliche und andere Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Erkennung, Bewertung, dem Verständnis und der Verhütung mutmaßlich unerwünschter Ereignisse oder anderer Probleme im Zusammenhang mit einem Arzneimittel;
31. „Pharmakovigilanz-Stammdokumentation“ eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems, das der Inhaber der Zulassung auf eines oder mehrere zugelassene Tierarzneimittel anwendet;
32. „Kontrolle“ jede Tätigkeit einer zuständigen Behörde zur Überprüfung der Einhaltung dieser Verordnung;
33. „tierärztliche Verschreibung“ ein von einem Tierarzt ausgestelltes Dokument für ein Tierarzneimittel oder ein Humanarzneimittel für dessen Verwendung bei Tieren;
34. „Wartezeit“ der Zeitraum, der zwischen der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels an ein Tier und der Erzeugung von Lebensmitteln von diesem Tier mindestens einzuhalten und unter normalen Anwendungsbedingungen erforderlich ist, um sicherzustellen, dass solche Lebensmittel keine Rückstände in einer Konzentration enthalten, die für die öffentliche Gesundheit schädlich ist;
35. „Inverkehrbringen“ die erstmalige Bereitstellung eines Tierarzneimittels auf dem gesamten Unionsmarkt oder in einem oder mehreren Mitgliedstaaten, je nach Anwendbarkeit;

▼B

36. „Großhandelsvertrieb“ jede Tätigkeit mit oder ohne Gewinnerzielungsabsicht, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Abgabe oder der Ausfuhr von Tierarzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Tierarzneimitteln im Einzelhandel an die Öffentlichkeit;
37. „Wassertierart“ in Artikel 4 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽³⁾ genannte Tierart;
38. „der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere“ der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere im Sinne von Artikel 2 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 470/2009;
39. „Änderung“ eine Änderung der Bedingungen für die Zulassung eines Tierarzneimittels gemäß Artikel 36;
40. „Werbung für Tierarzneimittel“ jede Äußerung in Zusammenhang mit Tierarzneimitteln zur Förderung der Abgabe, des Vertriebs, des Verkaufs, der Verschreibung oder der Verwendung von Tierarzneimitteln, einschließlich der Abgabe von Zuwendungen und Werbegaben;
41. „Signalmanagementprozess“ ein Verfahren zur aktiven Überwachung von Pharmakovigilanz-Daten über Tierarzneimittel, mit dem Ziel, die Pharmakovigilanz-Daten zu bewerten und zu ermitteln, ob sich die Nutzen-Risiko-Bilanz von Tierarzneimitteln ändert, mit dem Ziel, Risiken für die öffentliche und die Tiergesundheit sowie auf den Umweltschutz zu entdecken;
42. „potenziell ernsthaftes Risiko für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt“ eine Situation, in der eine erheblich hohe Wahrscheinlichkeit für eine ernste Gefahr besteht, dass die Gesundheit von Mensch oder Tier oder die Umwelt durch die Verwendung eines Tierarzneimittels beeinträchtigt werden;
43. „Tierarzneimittel für neuartige Therapien“
- a) ein Tierarzneimittel, das speziell für die Gentherapie, die regenerative Medizin, die Gewebezüchtung, die Blutprodukttherapie oder die Phagentherapie entwickelt wurde;
 - b) ein Tierarzneimittel aus der Nanotechnologie oder
 - c) jede andere Therapie, mit der in der Veterinärmedizin Neuland beschritten wird;
44. „epidemiologische Einheit“ eine epidemiologische Einheit im Sinne von Artikel 4 Nummer 39 der Verordnung (EU) 2016/429;

⁽³⁾ Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2016 zu Tierseuchen und zur Änderung und Aufhebung einiger Rechtsakte im Bereich der Tiergesundheit („Tiergesundheitsrecht“) (ABl. L 84 vom 31.3.2016, S. 1).

▼B*KAPITEL II***ZULASSUNGEN — ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN UND REGELN
FÜR DIE ANTRAGSTELLUNG**

Abschnitt 1

Allgemeine Bestimmungen*Artikel 5***Zulassungen**

- (1) Ein Tierarzneimittel darf nur in Verkehr gebracht werden, wenn eine zuständige Behörde bzw. die Kommission eine Zulassung für dieses Mittel, gemäß Artikel 44, 47, 49, 52, 53 oder 54 erteilt hat.
- (2) Eine Zulassung für ein Tierarzneimittel gilt unbefristet.
- (3) Beschlüsse über die Erteilung, die Versagung, die Aussetzung bzw. das Ruhen oder den Widerruf oder die Änderung einer Zulassung werden veröffentlicht.
- (4) Die Zulassung eines Tierarzneimittels kann nur einem in der Union niedergelassenen Antragsteller erteilt werden. Die Anforderung, in der Union niedergelassen zu sein, gilt auch für die Zulassungsinhaber.
- (5) Die Zulassung eines Tierarzneimittels für eine oder mehrere der Lebensmittelgewinnung dienende Tierart(en) darf nur erteilt werden, wenn der pharmakologisch wirksame Stoff für die betreffenden Tierarten nach der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und etwaigen auf deren Grundlage erlassenen Vorschriften zulässig ist.
- (6) Die Mitgliedstaaten können für Tierarzneimittel, die für ausschließlich als Heimtiere gehaltene Tiere bestimmt sind, bei denen es sich um in Aquarien oder Teichen gehaltene Tiere, Zierfische, Ziervögel, Brieftauben, Terrarium-Tiere, Kleinnager sowie Frettchen und Hauskaninchen handelt, Ausnahmen von dem vorliegenden Artikel zulassen, sofern diese Tierarzneimittel nicht einer tierärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen und sofern in dem Mitgliedstaat alle notwendigen Vorkehrungen getroffen werden, um eine missbräuchliche Verwendung dieser Tierarzneimittel für andere Tiere zu verhindern.

*Artikel 6***Vorlage von Zulassungsanträgen**

- (1) Zulassungsanträge werden bei der zuständigen Behörde gestellt, sofern sie die Erteilung einer Zulassung gemäß einem der folgenden Verfahren betreffen:
 - a) nationales Verfahren gemäß den Artikeln 46 und 47,
 - b) dezentralisiertes Verfahren gemäß den Artikeln 48 und 49,
 - c) Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß den Artikeln 51 und 52,
 - d) und das anschließende Anerkennungsverfahren gemäß Artikel 53.
- (2) Zulassungsanträge, die die Erteilung einer Zulassung nach dem zentralisierten Zulassungsverfahren gemäß den Artikeln 42 bis 45 betreffen, werden bei der Agentur gestellt.

▼B

- (3) Anträge gemäß den Absätzen 1 und 2 werden elektronisch gestellt, und die von der Agentur zur Verfügung gestellten Formate sind zu verwenden.
- (4) Der Antragsteller ist für die Genauigkeit der eingereichten Angaben und Unterlagen für seinen Antrag verantwortlich.
- (5) Die zuständige Behörde bzw. gegebenenfalls die Agentur teilt dem Antragsteller innerhalb von 15 Tagen nach Antragseingang mit, ob alle gemäß Artikel 8 erforderlichen Angaben und Unterlagen eingereicht wurden und ob der Antrag gültig ist.
- (6) Ist die zuständige Behörde bzw. gegebenenfalls die Agentur der Auffassung, dass der Antrag unvollständig ist, so teilt sie dies dem Antragsteller mit und setzt eine Frist für die Vorlage der fehlenden Angaben und Unterlagen. Legt der Antragsteller die fehlenden Angaben und Unterlagen nicht innerhalb der gesetzten Frist vor, so gilt der Antrag als zurückgenommen.
- (7) Legt der Antragsteller nicht innerhalb von sechs Monaten nach Erhalt der in Artikel 49 Absatz 7, Artikel 52 Absatz 8 oder Artikel 53 Absatz 2 genannten Informationen eine vollständige Übersetzung der erforderlichen Unterlagen vor, so gilt der Antrag als zurückgenommen.

*Artikel 7***Sprachenregelung****▼C4**

- (1) Die Sprache(n) der Fachinformation sowie der Angaben auf der Kennzeichnung und der Packungsbeilage ist bzw. sind, sofern der Mitgliedstaat nichts anderes bestimmt, eine Amtssprache oder mehrere Amtssprachen des Mitgliedstaats, in dem das Tierarzneimittel auf dem Markt bereitgestellt wird.

▼B

- (2) Ein Tierarzneimittel kann in mehreren Sprachen gekennzeichnet werden.

*Abschnitt 2***Anforderungen an das Dossier***Artikel 8***Mit dem Antrag vorzulegende Daten**

- (1) Ein Zulassungsantrag muss Folgendes enthalten:
- a) die Informationen gemäß Anhang I,
 - b) technische Unterlagen, die für den Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels gemäß den Anforderungen des Anhangs II erforderlich sind,
 - c) eine Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation.
- (2) Betrifft der Antrag ein antimikrobielles Tierarzneimittel, so sind zusätzlich zu den in Absatz 1 genannten Informationen, technischen Unterlagen und der Zusammenfassung folgende Informationen vorzulegen:

▼B

- a) Unterlagen zu den unmittelbaren oder mittelbaren Risiken für die öffentliche Gesundheit, die Tiergesundheit oder für die Umwelt, die sich aus der Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Tieren ergeben,
- b) Informationen über Maßnahmen zur Begrenzung des Risikos der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen im Zusammenhang mit der Anwendung des Tierarzneimittels.

(3) Betrifft der Antrag ein Tierarzneimittel, das für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere bestimmt ist und pharmakologisch wirksame Stoffe enthält, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und allen anderen auf Grundlage jener Verordnung angenommenen Rechtsakten für die entsprechende Tierart nicht zulässig sind, wird zusätzlich zu den in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Informationen, technischen Unterlagen und der Zusammenfassung ein Dokument vorgelegt, mit dem bescheinigt wird, dass bei der Agentur ein gültiger Antrag auf Festsetzung von Rückstandshöchstmengen gemäß jener Verordnung eingereicht wurde.

▼C3

(4) Absatz 3 des vorliegenden Artikels gilt nicht für Tierarzneimittel, die für Equide bestimmt sind, die in dem einzigen, lebenslang gültigen Identifizierungsdokument, das in Artikel 114 Absatz 1 Buchstabe c der Verordnung (EU) 2016/429 und in allen auf Grundlage jener Verordnung angenommenen Rechtsakten genannt ist, als nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt deklariert wurden, und deren Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und allen anderen auf Grundlage jener Verordnung angenommenen Rechtsakten nicht zulässig sind.

▼B

(5) Betrifft der Antrag ein Tierarzneimittel, das genetisch veränderte Organismen im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates⁽⁴⁾ enthält oder aus solchen besteht, wird dem Antrag zusätzlich zu den in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Informationen, technischen Unterlagen und der Zusammenfassung Folgendes beigefügt:

- a) eine Kopie der schriftlichen Zustimmung der zuständigen Behörden zu der absichtlichen Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt zu Forschungs- und Entwicklungszwecken gemäß Teil B der Richtlinie 2001/18/EG,
- b) vollständige technische Unterlagen, die die in den Anhängen III und IV der Richtlinie 2001/18/EG geforderten Angaben enthalten,
- c) die Umweltverträglichkeitsprüfung gemäß den Grundsätzen des Anhangs II der Richtlinie 2001/18/EG,
- d) die Ergebnisse aller Untersuchungen zu Forschungs- oder Entwicklungszwecken.

(6) Wird der Antrag nach dem nationalen Verfahren gemäß den Artikeln 46 und 47 gestellt, legt der Antragsteller zusätzlich zu den in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Informationen, technischen Unterlagen und der Zusammenfassung eine Erklärung vor, dass er keinen Zulassungsantrag für dasselbe Tierarzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat oder in der Union gestellt hat bzw. dass in den anderen Mitgliedstaaten oder in der Union keine solche Zulassung erteilt wurde.

⁽⁴⁾ Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinien 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1).

▼B**Abschnitt 3**
Klinische Prüfungen*Artikel 9***Klinische Prüfungen**

- (1) Ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung wird gemäß den geltenden nationalen Rechtsvorschriften bei einer zuständigen Behörde des Mitgliedstaats gestellt, in dem die klinische Prüfung durchgeführt werden soll.
- (2) Genehmigungen für klinische Prüfungen werden nur unter der Bedingung erteilt, dass der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere, die in den klinischen Prüfungen verwendet werden, oder deren Erzeugnisse nur dann in die Lebensmittelkette gelangen, wenn die zuständige Behörde eine angemessene Wartezeit festgelegt hat.
- (3) Die zuständige Behörde trifft innerhalb von 60 Tagen nach Eingang eines gültigen Antrags eine Entscheidung über die Genehmigung oder Ablehnung einer klinischen Prüfung.
- (4) Die klinischen Prüfungen werden unter gebührender Berücksichtigung der internationalen Leitlinien zur guten klinischen Praxis der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Tierarzneimitteln (VICH) durchgeführt.
- (5) Daten aus klinischen Prüfungen werden mit dem Zulassungsantrag zum Zweck der Bereitstellung der in Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b genannten Unterlagen vorgelegt.
- (6) Daten aus klinischen Prüfungen, die außerhalb der Union durchgeführt wurden, dürfen nur dann zur Bewertung eines Zulassungsantrags herangezogen werden, wenn diese Prüfungen gemäß den internationalen Leitlinien zur guten klinischen Praxis der VICH entworfen, durchgeführt und gemeldet wurden.

Abschnitt 4**Kennzeichnung und Packungsbeilage***Artikel 10***Kennzeichnung der Primärverpackung von Tierarzneimitteln**

- (1) Auf der Primärverpackung eines Tierarzneimittels werden folgende Angaben gemacht; weitere Angaben sind vorbehaltlich Artikel 11 Absatz 4 nicht zulässig:
 - a) Name des Tierarzneimittels, gefolgt von Stärke und Darreichungsform,
 - b) qualitative und quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe je Einheit oder entsprechend der Verabreichungsform für ein bestimmtes Volumen oder Gewicht unter Verwendung ihrer gebräuchlichen Bezeichnungen,
 - c) Chargenbezeichnung (nach dem Wort „Lot“),
 - d) Name oder Firma oder Logo des Zulassungsinhabers,
 - e) Zieltierart(en),
 - f) Verfalldatum im Format „MM/JJJJ“ (nach der Abkürzung „Exp.“),
 - g) gegebenenfalls besondere Lagerungshinweise,

▼B

- h) Verabreichungsweg, und
- i) gegebenenfalls die Wartezeit, selbst wenn dieser Zeitraum gleich Null ist.
- (2) Die Angaben gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels erscheinen in leicht lesbaren und klar verständlichen Zeichen oder in Abkürzungen oder Piktogrammen, die in der gesamten Union gebräuchlich und gemäß Artikel 17 Absatz 2 aufgelistet sind.
- (3) Ungeachtet des Absatzes 1 kann ein Mitgliedstaat beschließen, dass die gemäß Absatz 1 erforderlichen Angaben auf der Primärverpackung eines Tierarzneimittels, das in seinem Hoheitsgebiet bereitgestellt wird, um einen Identifizierungscode ergänzt werden.

*Artikel 11***Kennzeichnung der äußeren Umhüllung von Tierarzneimitteln**

- (1) Auf der äußeren Umhüllung eines Tierarzneimittels werden folgende Angaben gemacht; weitere Angaben sind nicht zulässig:
- a) die in Artikel 10 Absatz 1 genannten Angaben,
- b) Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Anzahl der Primärverpackungseinheiten des Tierarzneimittels,
- c) ein Warnhinweis, dass das Tierarzneimittel nicht sichtbar und unzugänglich für Kinder aufzubewahren ist,
- d) ein Warnhinweis, dass das Tierarzneimittel „nur zur Behandlung von Tieren“ bestimmt ist,
- e) unbeschadet des Artikels 14 Absatz 4 eine Empfehlung, die Packungsbeilage zu lesen,
- f) bei homöopathischen Tierarzneimitteln der Wortlaut „homöopathisches Tierarzneimittel“,
- g) bei Tierarzneimitteln, die nicht verschreibungspflichtig sind, das Anwendungsgebiet oder die Anwendungsgebiete,
- h) die Zulassungsnummer.
- (2) Ein Mitgliedstaat kann beschließen, dass die gemäß Absatz 1 erforderlichen Angaben auf der äußeren Umhüllung eines Tierarzneimittels, das in seinem Hoheitsgebiet bereitgestellt wird, um einen Identifizierungscode ergänzt werden. Ein derartiger Identifizierungscode kann die Zulassungsnummer gemäß Absatz 1 Buchstabe h ersetzen.
- (3) Die Angaben gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels erscheinen in leicht lesbaren und klar verständlichen Zeichen oder in Abkürzungen oder Piktogrammen, die in der gesamten Union gebräuchlich und gemäß Artikel 17 Absatz 2 aufgelistet sind.
- (4) Ist keine äußere Umhüllung vorhanden, werden alle in den Absätzen 1 und 2 aufgeführten Angaben auf der Primärverpackung aufgebracht.

*Artikel 12***Kennzeichnung kleiner Primärverpackungseinheiten von Tierarzneimitteln**

- (1) Abweichend von Artikel 10 werden auf Primärverpackungseinheiten, die zu klein sind, um die in Artikel 10 genannten Angaben auf lesbare Weise darauf abzubilden, folgende Angaben gemacht; weitere Angaben sind nicht zulässig:
- a) Name des Tierarzneimittels,

▼B

- b) Mengenangabe zu den Wirkstoffen,
- c) Chargenbezeichnung (nach dem Wort „Lot“),
- d) Verfalldatum im Format „MM/JJJJ“ (nach der Abkürzung „Exp.“).

(2) Die in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Primärverpackungseinheiten befinden sich in einer äußeren Umhüllung, die die in Artikel 11 Absätze 1, 2 und 3 aufgeführten Angaben aufweist.

*Artikel 13***Zusätzliche Angaben auf der Primärverpackung oder der äußeren Umhüllung von Tierarzneimitteln**

Abweichend von Artikel 10 Absatz 1, Artikel 11 Absatz 1 und Artikel 12 Absatz 1 können die Mitgliedstaaten in ihrem Hoheitsgebiet und auf Antrag des Antragstellers gestatten, dass dieser Antragsteller auf der Primärverpackung oder der äußeren Umhüllung eines Tierarzneimittels zusätzliche zweckdienliche Angaben macht, die mit der Fachinformation vereinbar sind, und die keine Werbung für ein Tierarzneimittel darstellt.

*Artikel 14***Packungsbeilage von Tierarzneimitteln**

(1) Der Zulassungsinhaber stellt für jedes Tierarzneimittel eine Packungsbeilage zur Verfügung. Diese Packungsbeilage enthält mindestens folgende Angaben:

- a) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Zulassungsinhabers und des Herstellers sowie gegebenenfalls des Vertreters des Zulassungsinhabers,
- b) Name des Tierarzneimittels, gefolgt von Stärke und Darreichungsform,
- c) qualitative und quantitative Zusammensetzung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe,
- d) Zieltierart(en), Dosierung für jede einzelne Art, Verabreichungsart und -weg sowie erforderlichenfalls Hinweise für die richtige Verabreichung,
- e) Angaben zur Anwendung,
- f) Gegenanzeigen und Nebenwirkungen,
- g) gegebenenfalls die Wartezeit, selbst wenn dieser Zeitraum gleich Null ist,
- h) gegebenenfalls besondere Lagerungshinweise,
- i) wichtige Angaben zu Sicherheit oder Gesundheitsschutz, einschließlich besonderer Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung sowie sonstige Warnhinweise,
- j) Angaben zu den Rücknahmesystemen gemäß Artikel 117 für das betreffende Tierarzneimittel,
- k) Zulassungsnummer,
- l) Kontaktdaten des Zulassungsinhabers bzw. seines Vertreters, zur Meldung mutmaßlich unerwünschter Ereignisse,
- m) Einstufung des Tierarzneimittels gemäß Artikel 34.

▼B

(2) Die Packungsbeilage kann zusätzliche Angaben zum Vertrieb, zum Besitz oder sonstige notwendige Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit der Zulassung enthalten, sofern diese Angaben keinen Werbezwecken dienen. Diese zusätzlichen Angaben erscheinen in der Packungsbeilage eindeutig getrennt von den Angaben gemäß Absatz 1.

(3) Die Packungsbeilage ist in einer allgemein verständlichen, lesbaren und klaren Sprache und Gestaltung abgefasst. Die Mitgliedstaaten können beschließen, dass die Packungsbeilage auf Papier, in elektronischem Format oder auf beide Arten zur Verfügung gestellt wird.

(4) Abweichend von Absatz 1 können die gemäß diesem Artikel erforderlichen Angaben alternativ auch auf der Verpackung des Tierarzneimittels gemacht werden.

*Artikel 15***Allgemeine Anforderungen an die Produktinformation**

Die in den Artikeln 10 bis 14 genannten Angaben müssen der Fachinformation nach Artikel 35 entsprechen.

*Artikel 16***Packungsbeilage von registrierten homöopathischen Tierarzneimitteln**

Abweichend von Artikel 14 Absatz 1 enthält die Packungsbeilage von homöopathischen Tierarzneimitteln, die gemäß Artikel 86 registriert sind, mindestens folgende Angaben:

- a) wissenschaftliche Bezeichnung der Ursubstanz(en) und Verdünnungsgrad, wobei die Symbole des *Europäischen Arzneibuchs* oder, falls dort nicht enthalten, eines der amtlichen Arzneibücher der Mitgliedstaaten verwendet werden,
- b) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Inhabers der Registrierung und gegebenenfalls des Herstellers,
- c) Verabreichungsart und gegebenenfalls Verabreichungsweg,
- d) Darreichungsform,
- e) gegebenenfalls besondere Lagerungshinweise,
- f) Zieltierart(en) und gegebenenfalls Dosierung für jede Art,
- g) besonderer Warnhinweis, falls notwendig, für das homöopathische Tierarzneimittel,
- h) Registrierungsnummer,
- i) Wartezeit, sofern zutreffend,
- j) der Wortlaut „homöopathisches Tierarzneimittel“.

*Artikel 17***Durchführungsbefugnisse für diesen Abschnitt**

- (1) Die Kommission legt bei Bedarf im Wege von Durchführungsrechtsakten einheitliche Vorschriften für den Identifizierungscode nach Artikel 10 Absatz 3 und Artikel 11 Absatz 2 fest. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.
- (2) Die Kommission legt im Wege von Durchführungsrechtsakten eine Liste der in der gesamten Union gebräuchlichen Abkürzungen und Piktogramme fest, die für die Zwecke von Artikel 10 Absatz 2 und Artikel 11 Absatz 3 zu verwenden sind. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.
- (3) Die Kommission legt im Wege von Durchführungsrechtsakten einheitliche Vorschriften für die Größe der kleinen Primärverpackungseinheiten gemäß Artikel 12 fest. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

Abschnitt 5

Besondere Anforderungen an generische und hybride Tierarzneimittel sowie Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen und an Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung sowie auf bibliografischer Grundlage*Artikel 18***Generische Tierarzneimittel**

- (1) Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b muss ein Antrag auf Zulassung für ein generisches Tierarzneimittel die Unterlagen zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht enthalten, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:
- a) Die Bioäquivalenz eines generischen Tierarzneimittels mit dem Referenztierarzneimittel wurde durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen, oder es wird begründet, warum derartige Studien nicht durchgeführt wurden.
 - b) Der Antrag genügt den Anforderungen des Anhangs II.
 - c) Der Antragsteller weist nach, dass der Antrag ein generisches Tierarzneimittel eines Referenztierarzneimittels betrifft, für das der in den Artikeln 39 und 40 festgelegte Schutzzeitraum für die technischen Unterlagen abgelaufen ist oder in weniger als zwei Jahren ablaufen wird.
- (2) Wenn der Wirkstoff eines generischen Tierarzneimittels aus Salzen, Estern, Ethern, Isomeren und Isomerengemischen, Komplexen oder Derivaten besteht, die sich von dem Wirkstoff unterscheiden, der im Referenztierarzneimittel verwendet wird, gilt er als derselbe Wirkstoff

▼B

wie derjenige, der im Referenztierarzneimittel verwendet wird, sofern seine Sicherheits- oder Wirksamkeitseigenschaften nicht erheblich davon abweichen. Weicht er bei diesen Eigenschaften erheblich ab, legt der Antragsteller zusätzliche Informationen vor, anhand deren er die Sicherheit oder Wirksamkeit der verschiedenen Salze, Ester oder Derivate des zugelassenen Wirkstoffs des Referenztierarzneimittels nachweist.

(3) Wenn mehrere orale Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe eines generischen Tierarzneimittels vorgestellt werden, gelten sie als dieselbe Darreichungsform.

(4) Wenn das Referenztierarzneimittel in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag für das generische Tierarzneimittel gestellt wird, nicht zugelassen wurde oder der Antrag gemäß Artikel 42 Absatz 4 gestellt wird und das Referenztierarzneimittel in einem Mitgliedstaat zugelassen ist, gibt der Antragsteller in seinem Antrag den Mitgliedstaat an, in dem das Referenztierarzneimittel zugelassen wurde.

(5) Die zuständige Behörde bzw. die Agentur kann von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem das Referenztierarzneimittel zugelassen wurde, Informationen dazu anfordern. Diese Informationen werden der anfragenden Stelle binnen 30 Tagen nach Erhalt der Anfrage übermittelt.

(6) Die Fachinformation des generischen Tierarzneimittels muss mit derjenigen des Referenztierarzneimittels im Wesentlichen vergleichbar sein. Diese Vorschrift gilt jedoch nicht für diejenigen Teile der Fachinformation des Referenztierarzneimittels, die Anwendungsgebiete oder Darreichungsformen betreffen, welche zum Zeitpunkt der Zulassung des generischen Tierarzneimittels noch dem Patentrecht unterliegen.

(7) Eine zuständige Behörde bzw. die Agentur kann den Antragsteller auffordern, Daten zur Sicherheit vorzulegen zu den Risiken, die das generische Tierarzneimittel möglicherweise für die Umwelt birgt, wenn die Zulassung des Referenztierarzneimittels vor dem 1. Oktober 2005 erteilt wurde.

*Artikel 19***Hybride Tierarzneimittel**

(1) Abweichend von Artikel 18 Absatz 1 werden die Ergebnisse geeigneter vorklinischer Studien oder klinischer Prüfungen verlangt, wenn das Tierarzneimittel aus mindestens einem der folgenden Gründe nicht alle Merkmale eines generischen Tierarzneimittels erfüllt:

▼B

- a) Der Wirkstoff oder die Wirkstoffe, die Angaben zur Anwendung, die Stärke, die Darreichungsform oder der Verabreichungsweg des generischen Tierarzneimittels wurden gegenüber dem Referenztierarzneimittel geändert;
- b) Bioverfügbarkeitsstudien können nicht zum Nachweis der Bioäquivalenz mit dem Referenztierarzneimittel herangezogen werden; oder
- c) es gibt bei Rohstoffen oder Herstellungsprozessen des biologischen Tierarzneimittels und des biologischen Referenztierarzneimittels Unterschiede.

(2) Die vorklinischen Studien oder die klinischen Prüfungen eines hybriden Tierarzneimittels können mit Chargen des Referenztierarzneimittels durchgeführt werden, die in der Union oder in Drittländern zugelassen wurden.

Der Antragsteller weist nach, dass in einem Drittland zugelassene Referenztierarzneimittel gemäß Anforderungen zugelassen wurden, die den Anforderungen an das Referenztierarzneimittel in der Union entsprechen, und dass sie sich so stark ähneln, dass sie einander in den klinischen Prüfungen substituieren können.

*Artikel 20***Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen**

Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b müssen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit jedes einzelnen Wirkstoffs vorgelegt werden, wenn Tierarzneimittel Wirkstoffe enthalten, die Bestandteil bereits zugelassener Tierarzneimittel sind.

*Artikel 21***Antrag aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung**

Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b ist ein Antragsteller, der eine Zulassung für ein Tierarzneimittel beantragt, nicht verpflichtet, die technischen Unterlagen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vorzulegen, wenn dieser Antragsteller die Erlaubnis durch eine Zugangsbescheinigung des Inhalts nachweist, dass er solche Unterlagen, die für das bereits zugelassene Tierarzneimittel vorgelegt wurden, nutzen darf.

*Artikel 22***Antrag auf bibliografischer Grundlage**

(1) Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Unterlagen zur Sicherheit und Wirksamkeit vorzulegen, wenn dieser Antragsteller nachweist, dass die Anwendung der Wirkstoffe des Tierarzneimittels in der Union seit mindestens 10 Jahren in der Tiermedizin etabliert ist, dass ihre Wirksamkeit dokumentiert ist und dass sie ein annehmbares Maß an Sicherheit bieten.

(2) Der Antrag muss den Anforderungen des Anhangs II genügen.



Abschnitt 6

Zulassung für begrenzte Märkte und unter außergewöhnlichen Umständen

Artikel 23

Anträge für begrenzte Märkte

(1) Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b muss der Antragsteller die gemäß Anhang II vorgeschriebenen umfassenden Unterlagen zur Sicherheit oder Wirksamkeit nicht vorlegen, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- a) Der Nutzen der Verfügbarkeit des Tierarzneimittels auf dem Markt für die öffentliche oder die Tiergesundheit überwiegt das Risiko, das durch die Tatsache bedingt ist, dass bestimmte Unterlagen nicht vorgelegt wurden;
- b) der Antragsteller weist nach, dass das Tierarzneimittel für einen begrenzten Markt bestimmt ist.

(2) Wurde für ein Tierarzneimittel eine Zulassung gemäß diesem Artikel erteilt, wird in der Fachinformation eindeutig erklärt, dass wegen fehlender umfassender Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit nur eine begrenzte Bewertung der Sicherheit oder der Wirksamkeit durchgeführt wurde.

Artikel 24

Gültigkeit einer Zulassung für einen begrenzten Markt und Verfahren für ihre erneute Überprüfung

(1) Abweichend von Artikel 5 Absatz 2 ist eine Zulassung für einen begrenzten Markt fünf Jahre lang gültig.

(2) Vor Ablauf des Gültigkeitszeitraums von fünf Jahren gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels werden Zulassungen für einen begrenzten Markt, die gemäß Artikel 23 erteilt wurden, auf der Grundlage eines Antrags des Inhabers dieser Zulassung einer Überprüfung unterzogen. Der Antrag muss eine aktualisierte Nutzen-Risiko-Bewertung enthalten.

(3) Der Inhaber einer Zulassung für einen begrenzten Markt übermittelt der zuständigen Behörde, die die Zulassung erteilt hat, bzw. der Agentur spätestens sechs Monate vor Ablauf des Gültigkeitszeitraums von fünf Jahren gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels einen Antrag auf erneute Überprüfung. Der Antrag auf erneute Überprüfung dient ausschließlich dazu, nachzuweisen, dass die in Artikel 23 Absatz 1 genannten Bedingungen nach wie vor erfüllt sind.

(4) Wurde ein Antrag auf erneute Überprüfung gestellt, behält die Zulassung für einen begrenzten Markt ihre Gültigkeit, bis die zuständige Behörde bzw. die Kommission entschieden hat.

(5) Die zuständige Behörde bzw. die Agentur prüft Anträge auf erneute Überprüfung und auf Verlängerung der Gültigkeit der Zulassung.

Die zuständige Behörde oder die Kommission verlängert auf Grundlage dieser Überprüfung die Gültigkeit der Zulassung um jeweils weitere fünf Jahre, falls die Nutzen-Risiko-Bilanz unverändert positiv ist.

▼B

(6) Die zuständige Behörde bzw. die Kommission kann für ein Tierarzneimittel, das für einen begrenzten Markt zugelassen ist, jederzeit eine unbefristet gültige Zulassung erteilen, sofern der Inhaber der Zulassung für einen begrenzten Markt die in Artikel 23 Absatz 1 genannten fehlenden Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit vorlegt.

*Artikel 25***Anträge unter außergewöhnlichen Umständen**

Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b kann ein Antragsteller unter außergewöhnlichen Umständen im Zusammenhang mit der öffentlichen oder der Tiergesundheit einen Antrag stellen, der nicht alle dort genannten Bedingungen erfüllt, wenn der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des Tierarzneimittels auf dem Markt für die öffentliche oder die Tiergesundheit das Risiko überwiegt, das durch die Tatsache bedingt ist, dass bestimmte Unterlagen zu Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit nicht vorgelegt wurden. In einem derartigen Fall muss der Antragsteller nachweisen, dass bestimmte Unterlagen zu Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit, die gemäß Anhang II vorgeschrieben sind, aus objektiven und nachprüfbaren Gründen nicht vorgelegt werden können.

*Artikel 26***Bedingungen der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen**

(1) Unter den in Artikel 25 genannten außergewöhnlichen Umständen kann eine Zulassung erteilt werden, wenn der Zulassungsinhaber mindestens eine der folgenden Anforderungen erfüllt:

- a) Bedingungen oder Einschränkungen, vor allem bei der Sicherheit des Tierarzneimittels, einzuführen;
- b) den zuständigen Behörden bzw. der Agentur jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung des Tierarzneimittels zu melden;
- c) nach der Zulassung Studien durchzuführen.

(2) Wurde für ein Tierarzneimittel eine Zulassung gemäß diesem Artikel erteilt, wird in der Fachinformation eindeutig erklärt, dass wegen fehlender umfassender Daten zu Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit nur eine begrenzte Bewertung von Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit durchgeführt wurde.

*Artikel 27***Gültigkeit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen und Verfahren für ihre erneute Überprüfung**

(1) Abweichend von Artikel 5 Absatz 2 ist eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen ein Jahr lang gültig.

(2) Vor Ablauf des Gültigkeitszeitraums von einem Jahr gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels werden Zulassungen, die gemäß den Artikeln 25 oder 26 erteilt wurden, auf der Grundlage eines Antrags des Zulassungsinhabers einer erneuten Überprüfung unterzogen. Dieser Antrag hat eine aktualisierte Nutzen-Risiko-Bewertung zu umfassen.

▼B

(3) Unter besonderen Umständen hat der Inhaber einer Zulassung der zuständigen Behörde, die die Zulassung erteilt hat, bzw. der Agentur spätestens drei Monate vor Ablauf des Gültigkeitszeitraums von einem Jahr gemäß Absatz 1 einen Antrag auf erneute Überprüfung zu übermitteln. In dem Antrag auf erneute Überprüfung ist nachzuweisen, dass die außergewöhnlichen Umstände im Zusammenhang mit der öffentlichen oder der Tiergesundheit nach wie vor bestehen.

(4) Wurde ein Antrag auf erneute Überprüfung gestellt, behält die Zulassung ihre Gültigkeit, bis die zuständige Behörde bzw. die Kommission entschieden hat.

(5) Die zuständige Behörde bzw. die Agentur prüft den Antrag.

Auf Grundlage dieser Überprüfung verlängert die zuständige Behörde bzw. die Kommission die Gültigkeit der Zulassung um ein Jahr, falls die Nutzen-Risiko-Bilanz unverändert positiv ist.

(6) Die zuständige Behörde bzw. die Kommission kann für ein Tierarzneimittel, das gemäß den Artikeln 25 oder 26 zugelassen ist, jederzeit eine unbefristet gültige Zulassung erteilen, sofern der Zulassungsinhaber die fehlenden Daten zur Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit gemäß Artikel 25 vorlegt.

Abschnitt 7

Prüfung der Anträge und Grundlage für die Erteilung von Zulassungen

Artikel 28

Prüfung der Anträge

(1) Die zuständige Behörde, bei der der Antrag gemäß Artikel 6 gestellt wurde, bzw. die Agentur verfährt wie folgt:

- a) Sie prüft, ob die vorgelegten Daten den Anforderungen von Artikel 8 entsprechen;
- b) sie bewertet das Tierarzneimittel anhand der vorgelegten Unterlagen zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit.;
- c) sie erarbeitet eine Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz für das Tierarzneimittel.

(2) Bei der Prüfung der Anträge auf Zulassung von Tierarzneimitteln, die gemäß Artikel 8 Absatz 5 der vorliegenden Verordnung genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, führt die Agentur die notwendigen Anhörungen der von der Union oder den Mitgliedstaaten gemäß der Richtlinie 2001/18/EG geschaffenen Stellen durch.

▼B*Artikel 29***Beauftragung von Laboratorien im Laufe der Prüfung von Anträgen**

(1) Die zuständige Behörde, die den Antrag prüft, bzw. die Agentur kann einen Antragsteller auffordern, dem Referenzlaboratorium der Europäischen Union, einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem Labor, das ein Mitgliedstaat für diesen Zweck benannt hat, Proben zur Verfügung zu stellen, die erforderlich sind, um

- a) das Tierarzneimittel, seine Ausgangsstoffe und erforderlichenfalls seine Zwischenprodukte oder andere Bestandteile zu prüfen, damit sichergestellt ist, dass die vom Hersteller verwendeten und in den Antragsunterlagen beschriebenen Kontrollmethoden zufriedenstellend sind,
- b) im Falle von Tierarzneimitteln, die für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere bestimmt sind, zu überprüfen, ob das vom Antragsteller vorgeschlagene analytische Nachweisverfahren zum Zweck von Versuchen zum Abbau von Rückständen zufriedenstellend und geeignet ist, Rückstandsgehalte nachzuweisen, vor allem solche, die über der Rückstandshöchstmenge für den pharmakologisch wirksamen Stoff liegen, die von der Kommission gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und — für die Zwecke amtlicher Kontrollen von Tieren und Erzeugnissen tierischen Ursprungs — gemäß der Verordnung (EU) 2017/625 festgelegt wurde.

(2) Die in den Artikeln 44, 47, 49, 52 und 53 festgelegten Fristen werden ausgesetzt, bis die gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels vorgeschriebenen Proben zur Verfügung gestellt wurden.

*Artikel 30***Informationen über Hersteller in Drittländern**

Die zuständige Behörde, bei der der Antrag gemäß Artikel 6 gestellt wurde, bzw. die Agentur vergewissert sich unter Anwendung des Verfahrens gemäß den Artikeln 88, 89 und 90, dass die Hersteller von Tierarzneimitteln aus Drittländern in der Lage sind, das betreffende Tierarzneimittel herzustellen oder Kontrollprüfungen gemäß den Methoden durchzuführen, die in den Unterlagen zu dem Antrag gemäß Artikel 8 Absatz 1 beschrieben sind. Eine zuständige Behörde bzw. die Agentur kann die betreffende zuständige Behörde auffordern, Informationen vorzulegen, aus denen einwandfrei hervorgeht, dass die Hersteller von Tierarzneimitteln in der Lage sind, die im vorliegenden Artikel genannten Tätigkeiten durchzuführen.

*Artikel 31***Zusätzliche Informationen des Antragstellers**

Die zuständige Behörde, bei der der Antrag gemäß Artikel 6 gestellt wurde, bzw. die Agentur benachrichtigt den Antragsteller, wenn die mit dem Antrag eingereichten Unterlagen nicht ausreichen. Die zuständige Behörde bzw. die Agentur fordert den Antragsteller auf, binnen einer bestimmten Frist zusätzliche Informationen vorzulegen. In einem solchen Fall werden die Fristen gemäß den Artikeln 44, 47, 49, 52 und 53 ausgesetzt, bis diese zusätzlichen Informationen vorgelegt wurden.

▼B*Artikel 32***Zurückziehen von Anträgen**

- (1) Ein Antragsteller kann den Zulassungsantrag, den er bei einer zuständigen Behörde bzw. der Agentur gestellt hat, jederzeit zurückziehen, bevor die Entscheidung gemäß den Artikeln 44, 47, 49, 52 oder 53 getroffen wurde.
- (2) Wenn ein Antragsteller den Zulassungsantrag, den er bei einer zuständigen Behörde bzw. der Agentur gestellt hat, zurückzieht, bevor die Prüfung des Antrags gemäß Artikel 28 abgeschlossen ist, teilt er die Gründe dafür der zuständigen Behörde, bei der der Antrag gemäß Artikel 6 gestellt wurde, bzw. der Agentur mit.
- (3) Die zuständige Behörde bzw. die Agentur veröffentlichen die Information, dass der Antrag zurückgezogen wurde, zusammen mit dem Bericht bzw. der Stellungnahme, sofern bereits ausgearbeitet, nach Löschung aller vertraulichen Geschäftsinformationen.

*Artikel 33***Ergebnis der Bewertung**

- (1) Die zuständige Behörde, die den Antrag gemäß Artikel 28 prüft, bzw. die Agentur arbeitet einen Bewertungsbericht bzw. eine Stellungnahme aus. Im Falle einer positiven Bewertung umfasst der Bewertungsbericht bzw. die Stellungnahme Folgendes:
 - a) eine Fachinformation mit den in Artikel 35 festgelegten Angaben,
 - b) Erläuterungen zu Bedingungen oder Einschränkungen, die zur Abgabe oder zu der sicheren und wirksamen Anwendung des betreffenden Tierarzneimittels vorzuschreiben sind, einschließlich der Einstufung eines Tierarzneimittels gemäß Artikel 34,
 - c) den Text der Kennzeichnung und Packungsbeilage gemäß den Artikeln 10 bis 14.
- (2) Im Falle einer negativen Bewertung umfasst der Bewertungsbericht bzw. die Stellungnahme gemäß Absatz 1 eine Begründung für dieses Ergebnis.

*Artikel 34***Einstufung von Tierarzneimitteln**

- (1) Die zuständige Behörde, die eine Zulassung gemäß Artikel 5 Absatz 1 erteilt, bzw. die Kommission stuft folgende Tierarzneimittel als verschreibungspflichtig ein:
 - a) Tierarzneimittel, die Suchtstoffe, psychotrope Stoffe oder häufig zur unerlaubten Herstellung dieser Sucht- oder psychotropen Stoffe verwendete Stoffe enthalten, einschließlich der Stoffe, die im Einheitsübereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 über Suchtstoffe (in der durch das Protokoll von 1972 geänderten Fassung), im Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1971 über psychotrope Stoffe, im Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1988 gegen den unerlaubten Verkehr mit Suchtstoffen und psychotropen Stoffen oder in den Rechtsvorschriften der Union zu Drogenausgangsstoffen erfasst sind,

▼B

- b) Tierarzneimittel, die für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere bestimmt sind,
- c) antimikrobiell wirksame Tierarzneimittel,
- d) Tierarzneimittel, die für die Behandlung von pathologischen Prozessen bestimmt sind, welche eine präzise vorherige Diagnose erfordern, oder deren Anwendung Auswirkungen haben kann, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen behindern oder beeinträchtigen,
- e) Tierarzneimittel zur Euthanasie von Tieren,
- f) Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, der in der Union seit weniger als fünf Jahren zugelassen ist,
- g) immunologische Tierarzneimittel,
- h) unbeschadet der Richtlinie 96/22/EG des Rates⁽⁵⁾ Tierarzneimittel, die Wirkstoffe mit hormonaler oder thyreostatischer Wirkung oder β -Agonisten enthalten,

(2) Ungeachtet des Absatzes 1 des vorliegenden Artikels kann die zuständige Behörde bzw. die Kommission ein Tierarzneimittel als verschreibungspflichtig einstufen, wenn es gemäß nationalem Recht als Suchstoff eingestuft ist oder wenn die Fachinformation gemäß Artikel 35 besondere Vorsichtsmaßnahmen enthält.

(3) Abweichend von Absatz 1 kann die zuständige Behörde bzw. die Kommission ein Tierarzneimittel — mit Ausnahme der Tierarzneimittel gemäß Absatz 1 Buchstaben a, c, e und h — als nicht verschreibungspflichtig einstufen, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- a) Die Verabreichung des Tierarzneimittels ist beschränkt auf Darreichungsformen, für deren Anwendung keine besonderen Kenntnisse oder Fertigkeiten erforderlich sind;
- b) das Tierarzneimittel stellt auch bei unsachgemäßer Verabreichung kein unmittelbares oder mittelbares Risiko für das behandelte Tier bzw. die behandelten Tiere, für andere Tiere, für die es verabreichende Person oder für die Umwelt dar;
- c) die Fachinformation des Tierarzneimittels enthält keine Warnhinweise zu potenziellen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die sich aus einer sachgemäßen Anwendung ergeben können;
- d) in der Vergangenheit wurden weder über das Tierarzneimittel selbst noch über ein anderes Mittel mit demselben Wirkstoff häufig unerwünschte Ereignisse gemeldet;
- e) die Fachinformation verweist nicht auf Gegenanzeigen im Zusammenhang mit der Anwendung des betreffenden Produkts in Kombination mit anderen Tierarzneimitteln, die üblicherweise nicht verschreibungspflichtig sind;

⁽⁵⁾ Richtlinie 96/22/EG des Rates vom 29. April 1996 über das Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe mit hormonaler bzw. thyreostatischer Wirkung und von β -Agonisten in der tierischen Erzeugung und zur Aufhebung der Richtlinien 81/602/EWG, 88/146/EWG und 88/299/EWG (ABl. L 125 vom 23.5.1996, S. 3).

▼B

- f) für die öffentliche Gesundheit besteht auch bei unsachgemäßer Anwendung des Tierarzneimittels kein Risiko durch Rückstände in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen;
- g) es besteht kein Risiko für die öffentliche oder die Tiergesundheit durch die Resistenzentwicklung gegenüber Stoffen, auch wenn das Tierarzneimittel, die diese Stoffe enthält, unsachgemäß Anwendung findet.

*Artikel 35***Fachinformation**

(1) Die Fachinformation gemäß Artikel 33 Absatz 1 Buchstabe a enthält folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge:

- a) Name des Tierarzneimittels, gefolgt von Stärke und Darreichungsform, und gegebenenfalls eine Liste der Namen des Tierarzneimittels entsprechend seinen Zulassungen in verschiedenen Mitgliedstaaten,
- b) qualitative und quantitative Zusammensetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe und qualitative Zusammensetzung der Hilfsstoffe und sonstigen Bestandteile unter Angabe ihres gebräuchlichen Namens oder ihrer chemischen Beschreibung sowie ihrer quantitativen Zusammensetzung, falls diese Information für die richtige Verabreichung des Tierarzneimittels entscheidend ist,
- c) klinische Angaben:
 - i) Zieltierart(en),
 - ii) Angaben zur Anwendung für jede Zieltierart,
 - iii) Gegenanzeigen,
 - iv) besondere Warnhinweise,
 - v) besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, einschließlich vor allem besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten, besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Person, die das Tierarzneimittel den Tieren verabreicht und besondere Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Umwelt,
 - vi) Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen,
 - vii) Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode,
 - viii) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen,
 - ix) Verabreichungsweg und Dosierung,
 - x) Symptome einer Überdosierung sowie, sofern zutreffend, Notfallmaßnahmen und Antidote bei Überdosierung,
 - xi) besondere Anwendungsbeschränkungen,

▼B

- xii) besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung antimikrobieller und antiparasitärer Tierarzneimittel zur Begrenzung des Risikos einer Resistenzentwicklung,
 - xiii) gegebenenfalls die Wartezeiten, selbst wenn sie gleich Null sind,
- d) pharmakologische Angaben:
- i) anatomisch-therapeutisch-chemikalischer Veterinärkode („ATCvet Code“),
 - ii) Pharmakodynamik,
 - iii) Pharmakokinetik.
- Bei immunologischen Tierarzneimitteln werden anstelle der Ziffern i, ii und iii immunlogische Angaben gemacht.
- e) pharmazeutische Einzelheiten:
- i) Hauptinkompatibilitäten,
 - ii) Haltbarkeitsdauer, falls zutreffend, nach Rekonstitution des Arzneimittels oder nach erstmaliger Öffnung der Primärverpackung,
 - iii) besondere Lagerungshinweise,
 - iv) Art und Zusammensetzung der Primärverpackung,
 - v) Vorschrift, Tierarzneimittel-Rücknahmesysteme zur Entsorgung nicht angewandeter Tierarzneimittel oder von Abfällen aus der Anwendung solcher Produkte zu nutzen, und gegebenenfalls zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung von gefährlichen Abfällen von nicht angewendeten Tierarzneimitteln oder von Abfällen aus der Anwendung solcher Produkte,
- f) Name des Zulassungsinhabers;
- g) Zulassungsnummer bzw. -nummern,
- h) Datum der ersten Zulassung,
- i) Datum der letzten Überarbeitung der Fachinformation,
- j) falls zutreffend, bei Tierarzneimitteln im Sinne von Artikel 23 oder Artikel 25 die Erklärung:
- i) „Zulassung für einen begrenzten Markt; daher Bewertung anhand angepasster Anforderungen an die Dokumentation“, oder
 - ii) „Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen; daher Bewertung anhand angepasster Anforderungen an die Dokumentation“,
- k) Angaben zu den Rücknahmesystemen gemäß Artikel 117 für das betreffende Tierarzneimittel,
- l) Einstufung des Tierarzneimittels gemäß Artikel 34 für jeden Mitgliedstaat, in dem es zugelassen ist.

▼B

(2) Bei generischen Tierarzneimitteln können die Teile der Fachinformation des Referenztierarzneimittels, die sich auf Anwendungsgebiete oder Darreichungsformen beziehen, welche zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des generischen Tierarzneimittels in einem Mitgliedstaat durch Patentrecht geschützt sind, weggelassen werden.

*Artikel 36***Beschlüsse über die Erteilung von Zulassungen**

(1) Beschlüsse über die Erteilung von Zulassungen gemäß Artikel 5 Absatz 1 werden auf Grundlage der Unterlagen getroffen, die gemäß Artikel 33 Absatz 1 erstellt wurden, und enthalten alle Bedingungen für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels und die Fachinformation (im Folgenden „Zulassungsbedingungen“).

(2) Betrifft der Antrag ein antimikrobielles Tierarzneimittel, kann die zuständige Behörde oder die Kommission dem Zulassungsinhaber vorschreiben, Studien nach der Zulassung durchzuführen, um sicherzustellen, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz angesichts der potenziellen Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen positiv bleibt.

*Artikel 37***Beschlüsse über die Ablehnung von Zulassungen**

(1) Beschlüsse über die Ablehnung von Zulassungen gemäß Artikel 5 Absatz 1 werden auf Grundlage der Unterlagen getroffen, die gemäß Artikel 33 Absatz 1 erstellt wurden, und werden ordnungsgemäß begründet und enthalten die Gründe für die Ablehnung.

(2) Eine Zulassung wird abgelehnt, wenn einer der folgenden Gründe zutrifft:

- a) Der Antrag entspricht nicht den Anforderungen dieses Kapitels.
- b) Die Nutzen-Risiko-Bilanz des Tierarzneimittels ist negativ.
- c) Der Antragsteller hat die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Tierarzneimittels nicht ausreichend nachgewiesen.
- d) Bei dem Tierarzneimittel handelt es sich um ein antimikrobielles Tierarzneimittel, das zur Anwendung als Leistungssteigerungsmittel zur Förderung des Wachstums oder zur Erhöhung der Ertragsleistung von behandelten Tieren vorgesehen ist.
- e) Die vorgeschlagene Wartezeit ist nicht ausreichend lang, um die Lebensmittelsicherheit zu gewährleisten, oder nicht ausreichend belegt.
- f) Das Risiko für die öffentliche Gesundheit durch die Entwicklung antimikrobieller Resistenz oder von Resistenzen gegenüber antiparasitären Stoffen überwiegt den Nutzen des Tierarzneimittels für die Tiergesundheit.

▼B

- g) Der Antragsteller hat die Wirksamkeit bei der Zieltierart nicht ausreichend nachgewiesen.
 - h) Die qualitative oder quantitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels entspricht nicht der im Antrag angegebenen Zusammensetzung.
 - i) Die Risiken für die öffentliche oder die Tiergesundheit oder für die Umwelt werden nicht ausreichend berücksichtigt.
 - j) Der im Tierarzneimittel enthaltene Wirkstoff erfüllt die Kriterien eines persistenten, bioakkumulierbaren und toxischen oder einen sehr persistenten und sehr bioakkumulierbaren Stoffes, und das Tierarzneimittel ist für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere bestimmt, es sei denn, es wird nachgewiesen, dass der Wirkstoff im Wesentlichen dazu dient, ein ernsthaftes Risiko für die Gesundheit von Tieren zu verhindern oder einzudämmen.
- (3) Eine Zulassung für ein antimikrobiell wirksames Tierarzneimittel wird versagt, wenn der antimikrobiell wirksame Stoff gemäß Absatz 5 für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten ist.
- (4) Die Kommission erlässt delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 147, um diese Verordnung durch die Festlegung von Kriterien für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben müssen, damit die Wirksamkeit dieser antimikrobiellen Wirkstoffe erhalten bleibt.
- (5) Die Kommission bestimmt mittels Durchführungsrechtsakten antimikrobielle Wirkstoffe oder Gruppen derselben, die für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.
- (6) Die Kommission berücksichtigt beim Erlass der in den Absätzen 4 und 5 genannten Rechtsakte die wissenschaftliche Beratung der Agentur, der EFSA und anderer einschlägiger Agenturen der Union.

Abschnitt 8**Schutz technischer Unterlagen***Artikel 38***Schutz technischer Unterlagen**

- (1) Ungeachtet der Anforderungen und Pflichten gemäß der Richtlinie 2010/63/EU dürfen andere Antragsteller, die eine Zulassung oder eine Änderung der Zulassungsbedingungen für ein Tierarzneimittel beantragen, nur in folgenden Fällen auf technische Unterlagen zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit Bezug nehmen, die ursprünglich zum Zweck der Erlangung einer Zulassung oder der Änderung einer Zulassung eingereicht wurden:
- a) Der Zeitraum gemäß den Artikeln 39 und 40 der vorliegenden Verordnung, während dessen technische Unterlagen geschützt sind, ist verstrichen oder wird in weniger als zwei Jahren verstreichen.
 - b) Die Antragsteller haben eine schriftliche Zustimmung in Form einer Zugangsbescheinigung für diese Unterlagen erhalten.
- (2) Der Schutz der technischen Unterlagen gemäß Absatz 1 (im Folgenden „Schutz technischer Unterlagen“) gilt auch in Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel nicht oder nicht mehr zugelassen ist.

▼B

(3) Eine Zulassung oder eine Änderung der Zulassungsbedingungen, die sich von der zuvor an denselben Zulassungsinhaber erteilten Zulassung nur hinsichtlich Zieltierart, Stärke, Darreichungsform, Verabreichungsweg oder Aufmachung unterscheidet, gilt für die Zwecke der Anwendung der Regeln zum Schutz technischer Unterlagen als dieselbe Zulassung wie die demselben Zulassungsinhaber zuvor erteilte Zulassung.

*Artikel 39***Zeitraum für den Schutz technischer Unterlagen**

(1) Der Zeitraum, während dessen technische Unterlagen geschützt sind, beträgt

- a) 10 Jahre bei Tierarzneimitteln für Rinder, Schafe (für die Fleischerzeugung), Schweine, Hühner, Hunde und Katzen,
- b) 14 Jahre bei antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln für Rinder, Schafe (für die Fleischerzeugung), Schweine, Hühner, Hunde und Katzen, die einen antimikrobiellen Wirkstoff enthalten, der nicht als Wirkstoff in einem — zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Union zugelassenen — Tierarzneimittel enthalten ist,
- c) 18 Jahre bei Tierarzneimitteln für Bienen,
- d) 14 Jahre bei Tierarzneimitteln für andere Tierarten als die in den Buchstaben a und c aufgeführten.

(2) Der Schutz technischer Unterlagen gilt ab dem Tag, an dem die Zulassung für das Tierarzneimittel gemäß Artikel 5 Absatz 1 erteilt wurde.

*Artikel 40***Verlängerung des Zeitraums für den Schutz technischer Unterlagen und zusätzliche Zeiträume**

(1) Wird die erste Zulassung für mehrere der in Artikel 39 Absatz 1 Buchstabe a oder b genannten Tierarten erteilt oder eine Änderung gemäß Artikel 67 genehmigt, mit der die Zulassung auf andere der in Artikel 39 Absatz 1 Buchstaben a oder b aufgeführten Tierarten ausgedehnt wird, so wird der in dem genannten Artikel festgelegte Schutzzeitraum für jede zusätzliche Zieltierart um ein Jahr verlängert, sofern der Antrag im Falle einer Änderung mindestens drei Jahre vor Ablauf des Schutzzeitraums gemäß Artikel 39 Absatz 1 Buchstaben a oder b eingereicht wurde.

(2) Wird die erste Zulassung für mehrere der in Artikel 39 Absatz 1 Buchstabe d genannten Tierarten erteilt oder eine Änderung gemäß Artikel 67 genehmigt, mit der die Zulassung auf andere, nicht in Artikel 39 Absatz 1 Buchstabe a aufgeführte Tierarten ausgedehnt wird, so wird der Schutzzeitraum gemäß Artikel 39 um vier Jahre verlängert, sofern der Antrag im Falle einer Änderung mindestens drei Jahre vor Ablauf des Schutzzeitraums gemäß Artikel 39 Absatz 1 Buchstabe d eingereicht wurde.

(3) Der in Artikel 39 vorgesehene Zeitraum für den Schutz technischer Unterlagen der ersten Zulassung, der aufgrund von Änderungen oder neuen Zulassungen, die zur selben Zulassung gehören, um zusätzliche Schutzzeiträume verlängert wurde, beträgt höchstens 18 Jahre.

▼B

(4) Stellt ein Antragsteller, der eine Zulassung für ein Tierarzneimittel oder eine Änderung der Bedingungen einer Zulassung beantragt hat, einen Antrag gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 auf Festsetzung einer Rückstandshöchstmenge und reicht er dazu während des Antragsverfahrens Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche, vorklinische Studien und klinische Prüfungen ein, dürfen andere Antragsteller während eines Zeitraums von fünf Jahren ab der Erteilung der Zulassung, für die sie durchgeführt wurden, nicht auf die Ergebnisse dieser Versuche, Studien und Prüfungen Bezug nehmen. Das Verbot der Verwendung dieser Ergebnisse gilt nicht, wenn die anderen Antragsteller eine Zugangsbescheinigung hinsichtlich dieser Versuche, Studien und Prüfungen erhalten haben.

(5) Falls eine Änderung der Bedingungen einer gemäß Artikel 67 erteilten Zulassung eine Änderung der Darreichungsform, des Verabreichungswegs oder der Dosierung umfasst, die nach Ansicht der Agentur oder der zuständigen Behörden gemäß Artikel 66 nachweislich

- a) zu einer Verringerung der antimikrobiellen oder antiparasitären Resistenz oder
- b) einer Verbesserung der Nutzen-Risiko-Bilanz des Tierarzneimittels führt,

so gilt für die Ergebnisse der betreffenden vorklinischen Studien oder klinischen Prüfungen ein Schutzzeitraum von vier Jahren.

Das Verbot der Verwendung dieser Ergebnisse gilt nicht, wenn die anderen Antragsteller eine Zugangsbescheinigung hinsichtlich dieser Studien und Prüfungen erhalten haben.

*Artikel 41***Rechte im Zusammenhang mit Patenten**

Die Durchführung der erforderlichen Studien, Versuche und Prüfungen mit dem Ziel der Beantragung einer Zulassung gemäß Artikel 18 gilt nicht als unvereinbar mit den Rechten, die sich aus Patenten und aus ergänzenden Schutzzertifikaten für Tier- und Humanarzneimittel ergeben.

*KAPITEL III***ZULASSUNGSVERFAHREN**

Abschnitt 1

In der gesamten Union gültige Zulassungen („zentralisierte Zulassungen“)*Artikel 42***Geltungsbereich des Verfahrens zur Erteilung zentralisierter Zulassungen**

- (1) Zentralisierte Zulassungen sind in der gesamten Union gültig.

▼B

- (2) Das Verfahren zur Erteilung zentralisierter Zulassungen gilt für folgende Tierarzneimittel:
- a) Tierarzneimittel, die mit Hilfe eines der nachstehenden biotechnologischen Verfahren hergestellt werden:
 - i) Technologie der rekombinierten DNS,
 - ii) kontrollierte Expression von Genen, die biologisch aktive Proteine in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen, kodieren,
 - iii) Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern,
 - b) Tierarzneimittel, die hauptsächlich zur Anwendung als Leistungssteigerungsmittel zur Förderung des Wachstums oder zur Erhöhung der Ertragsleistung behandelter Tiere vorgesehen sind,
 - c) Tierarzneimittel mit einem Wirkstoff, der zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags in der Union nicht als Tierarzneimittel zugelassen war,
 - d) biologische Tierarzneimittel, die künstlich hergestellte allogene Gewebe oder Zellen enthalten oder aus diesen bestehen,
 - e) Tierarzneimittel für neuartige Therapien.
- (3) Absatz 2 Buchstaben d und e gilt nicht für Tierarzneimittel, die ausschließlich aus Blutbestandteilen bestehen.
- (4) Für andere als die in Absatz 2 genannten Tierarzneimittel kann eine zentralisierte Zulassung erteilt werden, wenn für das betreffende Tierarzneimittel in der Union keine andere Zulassung erteilt wurde.

*Artikel 43***Anträge auf zentralisierte Zulassungen**

- (1) Anträge auf zentralisierte Zulassungen sind bei der Agentur einzureichen. Dem Antrag ist die für die Antragsprüfung an die Agentur zu entrichtende Gebühr beizufügen.
- (2) In dem Antrag auf die zentralisierte Zulassung eines Tierarzneimittels ist ein einziger Name für dieses Tierarzneimittel anzugeben, der in der gesamten Union verwendet werden soll.

*Artikel 44***Verfahren zur Erteilung zentralisierter Zulassungen**

- (1) Die Agentur bewertet den Antrag gemäß Artikel 43. Die Agentur arbeitet als Ergebnis der Bewertung eine Stellungnahme aus, die die Angaben gemäß Artikel 33 enthält.
- (2) Die Agentur gibt die Stellungnahme gemäß Absatz 1 binnen 210 Tagen ab Eingang eines gültigen Antrags ab. Falls spezielles Fachwissen erforderlich ist, kann die Frist ausnahmsweise um höchstens 90 Tage verlängert werden.

▼B

- (3) Wird ein Antrag auf Zulassung eines Tierarzneimittels eingereicht, das insbesondere für die Tiergesundheit und für therapeutische Innovationen von großem Interesse ist, kann der Antragsteller ein beschleunigtes Bewertungsverfahren beantragen. Dieser Antrag ist gebührend zu begründen. Wenn die Agentur den Antrag genehmigt, wird die Frist von 210 Tagen auf 150 Tage verkürzt.
- (4) Die Agentur leitet die Stellungnahme an den Antragsteller weiter. Binnen 15 Tagen nach Erhalt der Stellungnahme kann der Antragsteller die Agentur in schriftlicher Form um eine erneute Überprüfung der Stellungnahme ersuchen. In einem solchen Fall findet Artikel 45 Anwendung.
- (5) Hat der Antragsteller nicht gemäß Absatz 4 ein Ersuchen in schriftlicher Form eingereicht, so leitet die Agentur ihre Stellungnahme unverzüglich an die Kommission weiter.
- (6) Die Kommission kann die Agentur um Klarstellungen zum Inhalt der Stellungnahme ersuchen, welche von der Agentur binnen 90 Tagen vorzulegen sind.
- (7) Der Antragsteller übermittelt der Agentur innerhalb der von der Agentur gesetzten Frist, jedoch spätestens an dem Datum, an dem der Entwurf des Beschlusses gemäß Absatz 8 dieses Artikels an die zuständigen Behörden weitergeleitet wird, die erforderlichen Übersetzungen der Fachinformation, der Packungsbeilage und der Kennzeichnung gemäß Artikel 7.
- (8) Binnen 15 Tagen nach Erhalt der Stellungnahme der Agentur erstellt die Kommission einen Entwurf des Beschlusses über den Antrag. Sieht der Beschlussentwurf die Erteilung einer Zulassung vor, enthält er die gemäß Absatz 1 ausgearbeitete Stellungnahme der Agentur. Entspricht der Beschlussentwurf nicht der Stellungnahme der Agentur, fügt die Kommission eine ausführliche Begründung für die Abweichung bei. Die Kommission leitet den Beschlussentwurf an die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und den Antragsteller weiter.
- (9) Die Kommission beschließt mittels Durchführungsrechtsakten auf der Grundlage ihres Beschlussentwurfs über die Erteilung oder Ablehnung einer zentralisierten Zulassung gemäß diesem Abschnitt und auf der Grundlage der Stellungnahme der Agentur. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.
- (10) Die Agentur macht ihre Stellungnahme — nach Löschung aller vertraulichen Geschäftsinformationen — der Öffentlichkeit zugänglich.

*Artikel 45***Erneute Überprüfung der Stellungnahme der Agentur**

- (1) Ersucht der Antragsteller gemäß Artikel 44 Absatz 4 um eine erneute Überprüfung der Stellungnahme der Agentur, so legt er der Agentur binnen 60 Tagen nach Erhalt der Stellungnahme eine ausführliche Begründung für ein solches Ersuchen vor.
- (2) Die Agentur überprüft ihre Stellungnahme binnen 90 Tagen nach Erhalt der ausführlichen Begründung für das Ersuchen. Die Schlussfolgerungen und die Gründe für diese Schlussfolgerungen werden ihrer Stellungnahme beigefügt und sind Bestandteil dieser Stellungnahme.
- (3) Die Agentur leitet ihre Stellungnahme binnen 15 Tagen nach deren erneuter Überprüfung an die Kommission und den Antragsteller weiter.

▼B

(4) Nach Abschluss des Verfahrens gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels findet Artikel 44 Absätze 6 bis 10 Anwendung.

Abschnitt 2

In einem einzelnen Mitgliedstaat gültige Zulassungen („nationale Zulassungen“)*Artikel 46***Geltungsbereich nationaler Zulassungen**

(1) Anträge auf nationale Zulassungen sind bei der zuständigen Behörde in dem Mitgliedstaat, für den die Zulassung beantragt wird, einzureichen. Die zuständige Behörde erteilt eine nationale Zulassung gemäß diesem Abschnitt und den geltenden nationalen Bestimmungen. Eine nationale Zulassung gilt ausschließlich in dem Mitgliedstaat der zuständigen Behörde, die sie erteilt hat.

(2) Nationale Zulassungen werden nicht für Tierarzneimittel erteilt, die in den Geltungsbereich von Artikel 42 Absatz 2 fallen oder für die zum Zeitpunkt der Antragstellung in einem anderen Mitgliedstaat eine nationale Zulassung erteilt wurde oder ein Antrag auf Zulassung anhängig ist.

*Artikel 47***Verfahren zur Erteilung nationaler Zulassungen**

(1) Das Verfahren zur Erteilung oder Ablehnung einer nationalen Zulassung für ein Tierarzneimittel ist binnen höchstens 210 Tagen nach Vorlage des gültigen Antrags abzuschließen.

(2) Die zuständige Behörde arbeitet einen Bewertungsbericht aus, der die Angaben gemäß Artikel 33 enthält.

(3) Die zuständige Behörde macht den Bewertungsbericht — nach Löschung aller vertraulichen Geschäftsinformationen — der Öffentlichkeit zugänglich.

Abschnitt 3

In mehreren Mitgliedstaaten gültige Zulassungen („dezentralisierte Zulassungen“)*Artikel 48***Geltungsbereich dezentralisierter Zulassungen**

(1) Dezentralisierte Zulassungen werden von den zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten, in denen der Antragsteller eine Zulassung erwirken möchte (im Folgenden „betroffene Mitgliedstaaten“), gemäß diesem Abschnitt erteilt. Diese dezentralisierten Zulassungen gelten in diesen Mitgliedstaaten.

▼B

(2) Dezentralisierte Zulassungen werden nicht für Tierarzneimittel erteilt, für die eine nationale Zulassung erteilt wurde oder für die zum Zeitpunkt des Antrags auf eine dezentralisierte Zulassung ein Antrag auf Zulassung anhängig ist, oder die in den Geltungsbereich von Artikel 42 Absatz 2 fallen.

*Artikel 49***Verfahren zur Erteilung dezentralisierter Zulassungen**

(1) Anträge auf dezentralisierte Zulassungen sind bei der zuständigen Behörde in dem Mitgliedstaat, der vom Antragsteller für die Ausarbeitung eines Bewertungsberichts und die Maßnahmen gemäß diesem Abschnitt ausgewählt wurde (im Folgenden „Referenzmitgliedstaat“), und bei den zuständigen Behörden der anderen betroffenen Mitgliedstaaten einzureichen.

(2) In dem Antrag sind die betroffenen Mitgliedstaaten aufzuführen.

(3) Gibt der Antragsteller an, dass mindestens einer der betroffenen Mitgliedstaaten nicht mehr als solcher erachtet wird, legen die zuständigen Behörden in diesen Mitgliedstaaten der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat und den zuständigen Behörden in den anderen betroffenen Mitgliedstaaten sämtliche Informationen vor, die sie als relevant erachten und die im Zusammenhang mit dem Zurückziehendes Antrags stehen.

(4) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat erstellt binnen 120 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags einen Bewertungsbericht, der die in Artikel 33 genannten Angaben enthält, und leitet ihn an die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten und den Antragsteller weiter.

(5) Binnen 90 Tagen nach Erhalt des in Absatz 4 genannten Bewertungsberichts prüfen die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten den Bewertungsbericht und teilen der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat mit, ob sie Einwände gegen den Bewertungsbericht haben, weil sie der Ansicht sind, dass von dem Tierarzneimittel ein potenzielles ernsthaftes Risiko für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt ausgehen würde. Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat leitet den sich aus dieser Prüfung ergebende Bewertungsbericht an die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaat und den Antragsteller weiter.

(6) Auf Ersuchen der zuständigen Behörde in dem Referenzmitgliedstaat oder der zuständigen Behörde in einem betroffenen Mitgliedstaat wird die Koordinierungsgruppe einberufen, um den Bewertungsbericht innerhalb des in Absatz 5 genannten Zeitraums zu prüfen.

(7) Fällt der Bewertungsbericht positiv aus und teilt keine zuständige Behörde der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat gemäß Absatz 5 Einwände gegen den Bewertungsbericht mit, so hält die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat schriftlich fest, dass eine Einigung erzielt wurde, schließt das Verfahren ab und setzt den Antragsteller und die zuständigen Behörden in allen Mitgliedstaaten unverzüglich davon in Kenntnis. Die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten erteilen binnen 30 Tagen, nachdem die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat über die Einigung informiert hat und der Antragsteller die Übersetzungen der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilagen vollständig vorgelegt hat, eine Zulassung entsprechend dem Bewertungsbericht.

▼B

(8) Fällt der Bewertungsbericht negativ aus und teilt keine der zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat gemäß Absatz 5 Einwände gegen den Bewertungsbericht mit, so hält die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat schriftlich fest, dass die Erteilung der Zulassung abgelehnt wurde, schließt das Verfahren ab und setzt den Antragsteller und die zuständigen Behörden in allen Mitgliedstaaten unverzüglich davon in Kenntnis.

(9) Teilt eine zuständige Behörde in einem betroffenen Mitgliedstaat der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat einen Einwand gegen den Bewertungsbericht gemäß Absatz 5 des vorliegenden Artikels mit, findet das in Artikel 54 genannte Verfahren Anwendung.

(10) Macht die zuständige Behörde in einem betroffenen Mitgliedstaat in irgendeinem Stadium des Verfahrens zur Erteilung dezentralisierter Zulassungen die in Artikel 110 Absatz 1 genannten Gründe für ein Verbot des Tierarzneimittels geltend, so gilt dieser Mitgliedstaat nicht länger als betroffener Mitgliedstaat.

(11) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat macht den Bewertungsbericht — nach Löschung aller vertraulichen Geschäftsinformationen — der Öffentlichkeit zugänglich.

*Artikel 50***Ersuchen des Antragstellers um eine erneute Überprüfung des Bewertungsberichts**

(1) Binnen 15 Tagen nach Erhalt des Bewertungsberichts gemäß Artikel 49 Absatz 5 kann der Antragsteller die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat in schriftlicher Form um eine erneute Überprüfung des Bewertungsberichts ersuchen. In diesem Fall legt der Antragsteller der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat binnen 60 Tagen nach Erhalt des Bewertungsberichts eine ausführliche Begründung für ein solches Ersuchen vor. Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat leitet dieses Ersuchen und die ausführliche Begründung unverzüglich an die Koordinierungsgruppe weiter.

(2) Die Koordinierungsgruppe überprüft den Bewertungsbericht binnen 60 Tagen nach Erhalt der ausführlichen Begründung des Ersuchens um eine erneute Überprüfung des Bewertungsberichts. Die Schlussfolgerungen der Koordinierungsgruppe und die Gründe für diese Schlussfolgerungen werden dem Bewertungsbericht beigelegt und sind Bestandteil dieses Bewertungsberichts.

(3) Binnen 15 Tagen nach erneuter Überprüfung des Bewertungsberichts übermittelt die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat den Bewertungsbericht an den Antragsteller.

(4) Nach Abschluss des Verfahrens gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels findet Artikel 49 Absätze 7, 8, 10 und 11 Anwendung.

*Abschnitt 4***Gegenseitige Anerkennung von nationalen Zulassungen***Artikel 51***Geltungsbereich der gegenseitigen Anerkennung von nationalen Zulassungen**

Eine nationale Zulassung für ein Tierarzneimittel, die gemäß Artikel 47 erteilt wurde, wird in anderen Mitgliedstaaten nach dem Verfahren des Artikels 52 anerkannt.

▼B*Artikel 52***Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von nationalen Zulassungen**

- (1) Anträge auf gegenseitige Anerkennung von nationalen Zulassungen sind bei der zuständigen Behörde in dem Mitgliedstaat, der die nationale Zulassung gemäß Artikel 47 erteilt hat (im Folgenden „Referenzmitgliedstaat“), und bei den zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten einzureichen, in denen der Antragsteller eine Zulassung erwirken möchte (im Folgenden „betroffene Mitgliedstaaten“).
- (2) In dem Antrag auf gegenseitige Anerkennung müssen die betroffenen Mitgliedstaaten aufgeführt sein.
- (3) Zwischen der Entscheidung über die Erteilung der nationalen Zulassung und der Einreichung des Antrags auf gegenseitige Anerkennung dieser nationalen Zulassung müssen mindestens sechs Monate liegen.
- (4) Gibt der Antragsteller an, dass mindestens einer der betroffenen Mitgliedstaaten nicht mehr als solcher erachtet wird, legen die zuständigen Behörden in diesem Mitgliedstaat bzw. in diesen Mitgliedstaaten der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat und den zuständigen Behörden in den anderen betroffenen Mitgliedstaaten sämtliche Informationen vor, die sie im Zusammenhang mit dem Zurückziehen des Antrags als relevant erachten.
- (5) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat erstellt binnen 90 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags auf gegenseitige Anerkennung einen aktualisierten Bewertungsbericht für das Tierarzneimittel, der die in Artikel 33 genannten Angaben enthält, und leitet ihn an die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten und an den Antragsteller weiter.
- (6) Binnen 90 Tagen nach Erhalt des in Absatz 5 genannten aktualisierten Bewertungsberichts prüfen die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten den aktualisierten Bewertungsbericht und teilen der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat mit, ob sie Einwände gegen den Bewertungsbericht haben, weil sie der Ansicht sind, dass von dem Tierarzneimittel ein potenzielles ernsthaftes Risiko für die Gesundheit von Mensch oder Tier bzw. die Umwelt ausgehen würde. Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat leitet den sich aus dieser Prüfung ergebenden Bewertungsbericht an die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten und an den Antragsteller weiter.
- (7) Auf Ersuchen der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat oder der zuständigen Behörde in einem der betroffenen Mitgliedstaaten wird die Koordinierungsgruppe einberufen, um den aktualisierten Bewertungsbericht innerhalb des in Absatz 6 genannten Zeitraums zu prüfen.
- (8) Teilt keine zuständige Behörde eines betroffenen Mitgliedstaats der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat gemäß Absatz 6 Einwände gegen den aktualisierten Bewertungsbericht mit, so hält die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat schriftlich fest, dass eine Einigung erzielt wurde, schließt das Verfahren ab und setzt den Antragsteller und die zuständigen Behörden in allen Mitgliedstaaten unverzüglich davon in Kenntnis. Binnen 30 Tagen, nachdem die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat über die Einigung informiert hat und der Antragsteller die Übersetzungen der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage vollständig vorgelegt hat, erteilen die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten eine Zulassung entsprechend dem aktualisierten Bewertungsbericht.

▼B

(9) Teilt eine zuständige Behörde eines betroffenen Mitgliedstaats der zuständigen Behörde in dem Referenzmitgliedstaat einen Einwand gegen den aktualisierten Bewertungsbericht gemäß Absatz 6 des vorliegenden Artikels mit, findet das Verfahren nach Artikel 54 Anwendung.

(10) Macht die zuständige Behörde in einem betroffenen Mitgliedstaat in irgendeinem Stadium des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung die in Artikel 110 Absatz 1 genannten Gründe für ein Verbot des Tierarzneimittels geltend, so gilt dieser Mitgliedstaat nicht länger als betroffener Mitgliedstaat.

(11) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat macht den Bewertungsbericht — nach Löschung aller vertraulichen Geschäftsinformationen — der Öffentlichkeit zugänglich.

Abschnitt 5

Nachträgliche Anerkennung bei dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dem Verfahren zur Erteilung dezentralisierter Zulassungen

Artikel 53

Nachträgliche Anerkennung von Zulassungen durch weitere betroffene Mitgliedstaaten

(1) Nach Abschluss eines dezentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 49 oder eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 52, bei dem eine Zulassung erteilt wird, kann der Zulassungsinhaber die Zulassung des Tierarzneimittels bei den zuständigen Behörden in weiteren betroffenen Mitgliedstaaten und der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat gemäß Artikel 49 oder 52, je nach Anwendbarkeit, nach dem im vorliegenden Artikel festgelegten Verfahren beantragen. Neben den in Artikel 8 genannten Daten muss der Antrag Folgendes umfassen:

- a) eine Liste aller Beschlüsse über die Erteilung, die Aussetzung oder das Ruhen oder den Widerruf von Zulassungen für das Tierarzneimittel,
- b) Informationen über die seit der Erteilung der Zulassung im dezentralisierten Verfahren gemäß Artikel 49 Absatz 7 oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 52 Absatz 8 vorgenommenen Änderungen,
- c) einen zusammenfassenden Bericht zu den Pharmakovigilanz-Daten.

(2) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat gemäß Artikel 49 oder 52, je nach Anwendbarkeit, übermittelt den zuständigen Behörden in den weiteren betroffenen Mitgliedstaaten binnen 60 Tagen den Beschluss, die Zulassung zu erteilen, und etwaige Änderungen der Zulassung und arbeitet innerhalb dieser Frist einen aktualisierten Bewertungsbericht für diese Zulassung und, sofern zutreffend, diese Änderungen aus und übermittelt ihn und setzt den Antragsteller davon in Kenntnis.

(3) Binnen 60 Tagen, nachdem die in Absatz 1 genannten Daten und Informationen sowie die vollständigen Übersetzungen der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage vorgelegt wurden, erteilt die zuständige Behörde in jedem weiteren betroffenen Mitgliedstaat eine Zulassung entsprechend dem in Absatz 2 genannten aktualisierten Bewertungsbericht.

▼B

(4) Hat die zuständige Behörde in einem weiteren betroffenen Mitgliedstaat Gründe, die Zulassung aus dem Grund abzulehnen, dass von ihr ein potenzielles ernsthaftes Risiko für die Gesundheit von Mensch oder Tier bzw. die Umwelt ausgehen würde, so erhebt sie abweichend von Absatz 3 des vorliegenden Artikels spätestens vor Ablauf einer Frist von 60 Tagen nach Erhalt der in Absatz 1 genannten Daten und Informationen und des in Absatz 2 des vorliegenden Artikels genannten aktualisierten Bewertungsberichts ihre Einwände und legt der zuständigen Behörde in dem Referenzmitgliedstaat gemäß Artikel 49 oder 52, je nach Anwendbarkeit, sowie den zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten gemäß jenen Artikeln und dem Antragsteller eine ausführliche Begründung vor.

(5) Erhebt die zuständige Behörde in einem weiteren betroffenen Mitgliedstaat Einwände gemäß Absatz 4, so unternimmt die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat geeignete Schritte, um eine Einigung über die erhobenen Einwände zu erzielen. Die zuständigen Behörden im Referenzmitgliedstaat und in dem weiteren betroffenen Mitgliedstaat bemühen sich nach Kräften, eine Einigung über die zu treffenden Maßnahmen zu erzielen.

(6) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat gibt dem Antragsteller die Möglichkeit, seine Ansicht zu den von den zuständigen Behörden in einem weiteren betroffenen Mitgliedstaat erhobenen Einwänden mündlich oder schriftlich zu äußern.

(7) Wird im Anschluss an die Schritte der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat eine Einigung zwischen den zuständigen Behörden im Referenzmitgliedstaat und in den Mitgliedstaaten, die bereits eine Zulassung erteilt haben, und den zuständigen Behörden in den weiteren betroffenen Mitgliedstaaten erzielt, so erteilen die zuständigen Behörden in den weiteren betroffenen Mitgliedstaaten eine Zulassung gemäß Absatz 3.

(8) Konnte die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat binnen 60 Tagen ab dem Datum, an dem die Einwände gemäß Absatz 4 des vorliegenden Artikels erhoben wurden, keine Einigung mit den zuständigen Behörden in dem betroffenen Mitgliedstaat und den weiteren betroffenen Mitgliedstaaten herbeiführen, so befasst sie die Koordinierungsgruppe gemäß dem in Artikel 54 festgelegten Überprüfungsverfahren mit dem Antrag, dem aktualisierten Bewertungsbericht gemäß Absatz 2 des vorliegenden Artikels und den Einwänden der zuständigen Behörden in den weiteren betroffenen Mitgliedstaaten.

Abschnitt 6

Überprüfungsverfahren

Artikel 54

Überprüfungsverfahren

(1) Erhebt die zuständige Behörde in einem betroffenen Mitgliedstaat gemäß Artikel 49 Absatz 5, Artikel 52 Absatz 6, Artikel 53 Absatz 8 oder Artikel 66 Absatz 8 einen Einwand gemäß jenen Artikeln gegen den Bewertungsbericht bzw. den aktualisierten Bewertungsbericht, so

▼B

legt sie der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat, den zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller bzw. dem Zulassungsinhaber unverzüglich eine ausführliche Begründung für diesen Einwand vor. Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat unterbreitet die strittigen Punkte unverzüglich der Koordinierungsgruppe.

(2) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat ergreift innerhalb einer Frist von 90 Tagen nach Erhalt der Einwendung geeignete Maßnahmen, um eine Einigung über den erhobenen Einwand herbeizuführen.

(3) Die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat gibt dem Antragsteller bzw. dem Zulassungsinhaber die Möglichkeit, sich mündlich oder schriftlich zu den erhobenen Einwänden zu äußern.

(4) Wird eine Einigung zwischen den in Artikel 49 Absatz 1, Artikel 52 Absatz 1, Artikel 53 Absatz 1 und Artikel 66 Absatz 1 genannten zuständigen Behörden erzielt, so schließt die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat das Verfahren ab und unterrichtet den Antragsteller bzw. den Zulassungsinhaber. Die zuständigen Behörden in dem betroffenen Mitgliedstaat erteilen oder ändern eine Zulassung.

(5) Kommen die in Artikel 49 Absatz 1, Artikel 52 Absatz 1, Artikel 53 Absatz 1 oder Artikel 66 Absatz 1 genannten zuständigen Behörden durch Konsens überein, die Zulassung oder die Änderung abzulehnen, so schließt die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat das Verfahren ab und unterrichtet den Antragsteller bzw. den Zulassungsinhaber davon unter ordnungsgemäßer Angabe der Gründe für die Ablehnung der Zulassung bzw. der Änderung. Die zuständigen Behörden in dem betroffenen Mitgliedstaat lehnen daraufhin die Zulassung bzw. die Änderung ab.

(6) Kann keine Einigung zwischen den in Artikel 49 Absatz 1, Artikel 52 Absatz 1, Artikel 53 Absatz 1 und Artikel 66 Absatz 1 genannten zuständigen Behörden durch Konsens erzielt werden, legt die Koordinierungsgruppe der Kommission spätestens binnen einer Frist von 90 Tagen ab dem Zeitpunkt, zu dem der Einwand gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels erhoben wurde, den Bewertungsbericht gemäß Artikel 49 Absatz 5, Artikel 52 Absatz 6, Artikel 53 Absatz 2 bzw. Artikel 66 Absatz 3 zusammen mit den Informationen über die Punkte, zu denen keine Einigung erzielt werden konnte, vor.

(7) Binnen 30 Tagen nach Erhalt des Berichts und der Informationen gemäß Absatz 6 erstellt die Kommission einen Entwurf eines Beschlusses über den Antrag. Die Kommission übermittelt den Beschlussentwurf den zuständigen Behörden und dem Antragsteller bzw. dem Zulassungsinhaber.

(8) Die Kommission kann die zuständigen Behörden oder die Agentur um Klarstellungen ersuchen. Die Frist gemäß Absatz 7 wird ausgesetzt, bis die Klarstellungen gegeben wurden.

▼B

(9) Für die Zwecke des in Artikel 66 festgelegten Verfahrens zur Arbeitsteilung für Änderungen, die eine Bewertung erfordern, sind Bezugnahmen im vorliegenden Artikel auf eine zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat als Bezugnahmen auf eine gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde und Bezugnahmen auf betroffene Mitgliedstaaten als Bezugnahmen auf einschlägige Mitgliedstaaten zu verstehen.

(10) Die Kommission beschließt mittels Durchführungsrechtsakten über die Erteilung, Änderung, Ablehnung oder den Widerruf einer Zulassung oder die Ablehnung einer Änderung. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren des Artikels 145 Absatz 2 erlassen.

*KAPITEL IV***MAßNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Abschnitt 1

Produkt Datenbank der Union*Artikel 55***Datenbank der Union für Tierarzneimittel**

(1) Die Agentur richtet eine Datenbank der Union für Tierarzneimittel (im Folgenden „Produkt Datenbank“) ein und pflegt sie in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten.

(2) Die Produkt Datenbank enthält mindestens die folgenden Informationen:

- a) für in der Union von der Kommission und den zuständigen Behörden zugelassene Tierarzneimittel:
 - i) Bezeichnung des Tierarzneimittels,
 - ii) den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe und die Stärke des Tierarzneimittels
 - iii) die Fachinformation
 - iv) die Packungsbeilage
 - v) den Bewertungsbericht
 - vi) eine Auflistung der Betriebe, die das Tierarzneimittel herstellen, und
 - vii) das Datum des Inverkehrbringens des Tierarzneimittels in einem Mitgliedstaat;
- b) für in der Union gemäß Kapitel V von den zuständigen Behörden registrierte homöopathische Tierarzneimittel:
 - i) Bezeichnung des registrierten homöopathischen Tierarzneimittels,
 - ii) die Packungsbeilage und
 - iii) eine Auflistung der Betriebe, die das registrierte homöopathische Tierarzneimittel herstellen;
- c) Tierarzneimittel, die gemäß Artikel 5 Absatz 6 in einem Mitgliedstaat eingesetzt werden dürfen;

▼B

- d) das jährliche Verkaufsvolumen und Informationen über die Verfügbarkeit des jeweiligen Tierarzneimittels.
- (3) Die Kommission erlässt im Wege von Durchführungsrechtsakten die erforderlichen Maßnahmen und praktischen Modalitäten, um Folgendes festzulegen:
- a) die technischen Anforderungen an die Produktdatenbank, einschließlich des elektronischen Datenaustauschmechanismus für den Austausch mit den bestehenden nationalen Systemen und des Formats für die elektronische Übermittlung,
- b) die praktischen Modalitäten für die Funktionsweise der Produktdatenbank, insbesondere um den Schutz von vertraulichen Geschäftsinformationen und den sicheren Austausch von Informationen sicherzustellen,
- c) genaue Angaben darüber, welche Informationen in die Produktdatenbank aufzunehmen und in der Produktdatenbank zu aktualisieren und auszutauschen sind und von wem,
- d) Notfallregelungen bei Ausfall einer Funktion der Produktdatenbank,
- e) gegebenenfalls Daten, die zusätzlich zu den in Absatz 2 des vorliegenden Artikels genannten Informationen in die Produktdatenbank aufzunehmen sind.

Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

*Artikel 56***Zugang zur Produktdatenbank**

- (1) Die zuständigen Behörden, die Agentur und die Kommission haben uneingeschränkten Zugang zu den Informationen in der Produktdatenbank.
- (2) Die Zulassungsinhaber haben uneingeschränkten Zugang zu den Informationen in der Produktdatenbank, die ihre Zulassungen betreffen.
- (3) Die Öffentlichkeit hat Zugang zu den Informationen in der Produktdatenbank, die die Liste der Tierarzneimittel, die Fachinformationen, die Packungsbeilagen und die Bewertungsberichte betreffen, nachdem die zuständige Behörde alle vertraulichen Geschäftsinformationen gelöscht hat, jedoch kann die Öffentlichkeit keine Änderungen daran vornehmen.

Abschnitt 2

Erhebung von Daten durch die Mitgliedstaaten und Pflichten der Zulassungsinhaber*Artikel 57***Erhebung von Daten zu antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln, die bei Tieren angewendet werden****▼C2**

- (1) Die Mitgliedstaaten erheben einschlägige, vergleichbare Daten zum Verkaufsvolumen und zur Anwendung von bei Tieren angewendeten antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln, um insbesondere die direkte und indirekte Bewertung der Anwendung solcher Produkte bei

▼ C2

der Lebensmittelerzeugung dienenden Tieren auf der Ebene von landwirtschaftlichen Betrieben gemäß diesem Artikel und innerhalb der Fristen nach Absatz 5 zu ermöglichen.

▼ B

(2) Die Mitgliedstaaten übermitteln der Agentur zusammengetragene Daten zum Verkaufsvolumen und zur Anwendung je Tierart und Art von bei Tieren Angetretenen antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln gemäß Absatz 5 und binnen der darin genannten Fristen. Die Agentur arbeitet mit den Mitgliedstaaten und anderen Agenturen der Europäischen Union zusammen, um diese Daten zu analysieren, und veröffentlicht einen Jahresbericht. Die Agentur berücksichtigt diese Daten, wenn sie einschlägige Leitlinien und Empfehlungen annimmt.

(3) Die Kommission erlässt gemäß Artikel 147 delegierte Rechtsakte zur Ergänzung des vorliegenden Artikels, in denen die Anforderungen an Folgendes festgelegt werden:

- a) die Arten von bei Tieren angewendeten antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln, für die Daten zu erheben sind,
- b) die von den Mitgliedstaaten und der Agentur einzuführende Qualitätssicherung, um die Qualität und die Vergleichbarkeit der Daten sicherzustellen, und
- c) die Vorschriften für die Verfahren zur Erhebung von Daten bei der Anwendung von bei Tieren angewendeten antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln und für das Verfahren zur Übermittlung dieser Daten an die Agentur.

(4) Die Kommission legt mittels Durchführungsrechtsakten das Format für die gemäß dem vorliegenden Artikel zu erhebenden Daten fest. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

(5) Den Mitgliedstaaten ist es gestattet, im Zusammenhang mit den im vorliegenden Artikel festgelegten Pflichten einen progressiven, schrittweisen Ansatz zu verfolgen, bei dem

- a) innerhalb von zwei Jahren ab 28. Januar 2022 Daten mindestens für die im Durchführungsbeschluss 2013/652/EU der Kommission⁽⁶⁾ in der am 11. Dezember 2018 geltenden Fassung aufgeführten Arten und Kategorien erhoben werden,
- b) innerhalb von fünf Jahren ab 28. Januar 2022 Daten für alle der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten erhoben werden,
- c) innerhalb von acht Jahren ab 28. Januar 2022 Daten für sonstige Tiere erhoben werden, die gezüchtet oder gehalten werden.

(6) Absatz 5 Buchstabe c umfasst nicht die Pflicht, Daten von natürlichen Personen zu erheben, die Heimtiere halten.

*Artikel 58***Pflichten der Zulassungsinhaber**

(1) Der Zulassungsinhaber ist für die Vermarktung seiner Tierarzneimittel verantwortlich. Die Bestellung eines Vertreters entbindet den Zulassungsinhaber nicht von rechtlicher Verantwortung.

⁽⁶⁾ Durchführungsbeschluss 2013/652/EU der Kommission vom 12. November 2013 zur Überwachung und Meldung von Antibiotikaresistenzen bei zoonotischen und kommensalen Bakterien (ABl. L 303 vom 14.11.2013, S. 26).

▼B

- (2) Der Zulassungsinhaber stellt im Rahmen seiner Pflichten eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung seiner Tierarzneimittel sicher.
- (3) Der Zulassungsinhaber berücksichtigt, nachdem eine Zulassung erteilt wurde, für die bei den im Zulassungsantrag angegebenen Herstellungs- und Kontrollverfahren den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt und nimmt alle Änderungen auf, die möglicherweise erforderlich sind, um die Herstellung und Kontrolle des Tierarzneimittels mithilfe allgemein anerkannter wissenschaftlicher Verfahren zu ermöglichen. Die Aufnahme solcher Änderungen erfolgt nach den Verfahren gemäß Abschnitt 3 dieses Kapitels.
- (4) Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass die Fachinformation, die Packungsbeilage und die Kennzeichnung auf dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse gehalten werden.
- (5) Der Zulassungsinhaber bringt seine generischen Tierarzneimittel und seine hybriden Tierarzneimittel erst nach Ablauf des in Artikel 39 und Artikel 40 festgelegten Zeitraums für den Schutz technischer Unterlagen des Referenztierarzneimittels auf dem Unionsmarkt in Verkehr.
- (6) Der Zulassungsinhaber erfasst in der Produktdatenbank das jeweilige Datum des Inverkehrbringens seiner zugelassenen Tierarzneimittel, Informationen über die Verfügbarkeit der einzelnen Tierarzneimittel in jedem einschlägigen Mitgliedstaat und gegebenenfalls das jeweilige Datum der Aussetzung oder des Ruhens oder eines Widerrufs der betroffenen Zulassungen.
- (7) Auf Verlangen der zuständigen Behörden stellt der Zulassungsinhaber ihnen Proben in ausreichenden Mengen zur Verfügung, damit Kontrollen seiner in der Union in Verkehr gebrachten Tierarzneimittel durchgeführt werden können.
- (8) Auf Verlangen einer zuständigen Behörde stellt der Zulassungsinhaber das nötige Fachwissen zur Verfügung, um die Durchführung des Analyseverfahrens zur Ermittlung von Rückständen der Tierarzneimittel in dem gemäß der Verordnung (EU) 2017/625 benannten Referenzlaboratorium der Europäischen Union zu erleichtern.
- (9) Auf Aufforderung einer zuständigen Behörde oder der Agentur stellt der Zulassungsinhaber innerhalb der in der Aufforderung gesetzten Frist Daten zur Verfügung, die belegen, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz weiterhin positiv ist.
- (10) Der Zulassungsinhaber teilt der zuständigen Behörde, die die Zulassung erteilt hat, oder der Kommission, je nach Anwendbarkeit, unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen, die von einer zuständigen Behörde oder einer Behörde eines Drittlandes auferlegt wurden, sowie alle sonstigen neuen Informationen mit, die die Bewertung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Tierarzneimittels beeinflussen könnten, darunter Informationen aus dem Ergebnis des gemäß Artikel 81 durchgeführten Signalmanagementprozesses.
- (11) Der Zulassungsinhaber übermittelt der zuständigen Behörde, der Kommission oder der Agentur, je nach Anwendbarkeit, binnen der gesetzten Frist alle ihm verfügbaren Daten zum Verkaufsvolumen des betroffenen Tierarzneimittels.
- (12) Der Zulassungsinhaber erfasst in der Produktdatenbank das jährliche Verkaufsvolumen jedes seiner Tierarzneimittel.

▼B

(13) Der Zulassungsinhaber teilt der zuständigen Behörde, die die Zulassung erteilt hat, oder der Kommission, je nach Anwendbarkeit, unverzüglich alle Maßnahmen mit, die der Inhaber zur Beendigung der Vermarktung eines Tierarzneimittels zu ergreifen beabsichtigt, bevor er derartige Maßnahmen ergreift, und gibt dabei die Gründe für diese Maßnahmen an.

*Artikel 59***Kleine und mittlere Unternehmen**

Die Mitgliedstaaten ergreifen gemäß ihrem nationalen Recht geeignete Maßnahmen, um KMU bei der Erfüllung der Anforderungen dieser Verordnung zu beraten.

Abschnitt 3**Änderungen von Zulassungsbedingungen***Artikel 60***Änderungen**

(1) Die Kommission erstellt mittels Durchführungsrechtsakten eine Liste der Änderungen, die nicht bewertet werden müssen. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

(2) Beim Erlass der in Absatz 1 genannten Durchführungsrechtsakte berücksichtigt die Kommission folgende Kriterien:

- a) die Notwendigkeit einer wissenschaftlichen Bewertung der Änderungen zur Ermittlung des Risikos für die öffentliche oder die Tiergesundheit oder für die Umwelt,
- b) mögliche Auswirkungen der Änderungen auf die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Tierarzneimittels,
- c) ob die Änderungen höchstens eine minimale Abänderung der Fachinformation bewirken,
- d) ob die Änderungen administrativer Art sind.

*Artikel 61***Änderungen, die keine Bewertung erfordern**

(1) Ist eine Änderung in der gemäß Artikel 60 Absatz 1 erstellten Liste aufgeführt, so erfasst der Zulassungsinhaber die Änderung, gegebenenfalls einschließlich der Fachinformation, der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage in den Sprachen gemäß Artikel 7, binnen 30 Tagen nach der Umsetzung dieser Änderung in der Produktdatenbank.

(2) Falls nötig, ändern die zuständigen Behörden — oder, wenn das Tierarzneimittel nach dem zentralisierten Zulassungsverfahren zugelassen wurde, ändert die Kommission mittels Durchführungsrechtsakten — die Zulassung entsprechend der gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels erfassten Änderung. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

▼B

(3) Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats oder, im Falle der Änderung der Bedingungen einer nationalen Zulassung, die zuständige Behörde des einschlägigen Mitgliedstaats oder, falls zutreffend, die Kommission, teilen dem Zulassungsinhaber und den zuständigen Behörden in den einschlägigen Mitgliedstaaten mit, ob die Änderung genehmigt oder abgelehnt wird, indem sie diese Informationen in der Produktdatenbank erfassen.

*Artikel 62***Anträge auf Änderungen, die eine Bewertung erfordern**

(1) Ist eine Änderung nicht in der gemäß Artikel 60 Absatz 1 erstellten Liste aufgeführt, so beantragt der Zulassungsinhaber eine Änderung, die eine Bewertung erfordert, bei der zuständigen Behörde, die die Zulassung erteilt hat, oder bei der Agentur, je nach Anwendbarkeit. Die Anträge werden elektronisch gestellt.

(2) Der Antrag gemäß Absatz 1 muss Folgendes umfassen:

- a) eine Beschreibung der Änderung,
- b) für die Änderung relevante Daten gemäß Artikel 8,
- c) die Einzelheiten der von dem Antrag betroffenen Zulassungen,
- d) sofern die Änderung Folgeänderungen der Bedingungen derselben Zulassung nach sich zieht, eine Beschreibung dieser Folgeänderungen,
- e) sofern die Änderung Zulassungen betrifft, die im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung oder des dezentralisierten Verfahrens erteilt wurden, eine Liste der Mitgliedstaaten, die diese Zulassungen erteilt haben.

*Artikel 63***Folgeänderungen der Produktinformation**

Zieht eine Änderung Folgeänderungen der Fachinformation, der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage nach sich, so gelten diese Folgeänderungen zum Zweck der Prüfung des Antrags auf Änderung als Teil der Änderung.

*Artikel 64***Gruppen von Änderungen**

Beantragt ein Zulassungsinhaber mehrere Änderungen, die nicht in der gemäß Artikel 60 Absatz 1 erstellten Liste aufgeführt sind und dieselbe Zulassung betreffen, oder eine einzige Änderung, die nicht in dieser Liste aufgeführt ist und mehrere unterschiedliche Zulassungen betrifft, so kann dieser Zulassungsinhaber für alle Änderungen einen einzigen Antrag stellen.

*Artikel 65***Verfahren zur Arbeitsteilung**

(1) Beantragt ein Zulassungsinhaber eine oder mehrere Änderungen, die in allen einschlägigen Mitgliedstaaten identisch und nicht in der gemäß Artikel 60 Absatz 1 erstellten Liste aufgeführt ist und mehrere Zulassungen desselben Zulassungsinhabers betrifft, die von unterschiedlichen zuständigen Behörden oder der Kommission erteilt wurden, so stellt dieser Zulassungsinhaber einen identischen Antrag bei den zuständigen Behörden in allen einschlägigen Mitgliedstaaten und, sofern der Antrag eine Änderung eines zentral zugelassenen Tierarzneimittels umfasst, bei der Agentur.

(2) Handelt es sich bei einer der in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Zulassungen um eine zentralisierte Zulassung, so bewertet die Agentur den Antrag nach dem Verfahren des Artikels 66.

(3) Handelt es sich bei keiner der in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Zulassungen um eine zentralisierte Zulassung, so legt die Koordinierungsgruppe fest, welche der zuständigen Behörden, die die Zulassungen erteilt haben, den Antrag nach dem Verfahren des Artikels 66 bewertet.

(4) Die Kommission kann im Wege von Durchführungsrechtsakten die erforderlichen Regelungen für die Funktionsweise des Verfahrens der Arbeitsteilung erlassen. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

*Artikel 66***Verfahren für Änderungen, die eine Bewertung erfordern**

(1) Erfüllt ein Antrag auf Änderung die Anforderungen des Artikels 62, so bestätigt die zuständige Behörde, die Agentur, die gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde oder die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat, je nach Anwendbarkeit, binnen 15 Tagen den Eingang eines gültigen Antrags.

(2) Ist der Antrag unvollständig, so fordert die zuständige Behörde, die Agentur, die gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde oder die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat, je nach Anwendbarkeit, den Zulassungsinhaber auf, die fehlenden Informationen und Unterlagen innerhalb einer angemessenen Frist vorzulegen.

(3) Die zuständige Behörde, die Agentur, die gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde oder die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat, je nach Anwendbarkeit, bewertet den Antrag und arbeitet gemäß Artikel 33 einen Bewertungsbericht bzw. eine Stellungnahme zu der Änderung aus. Der Bewertungsbericht bzw. die Stellungnahme ist binnen 60 Tagen ab Eingang eines gültigen Antrags auszuarbeiten. Wird für die Bewertung eines Antrags aufgrund seiner Komplexität mehr Zeit benötigt, so kann die jeweils zuständige Behörde bzw. die Agentur, je nach Anwendbarkeit, diese Frist auf 90 Tage verlängern. In diesem Fall teilt die jeweils zuständige Behörde oder die Agentur, je nach Anwendbarkeit, dies dem Zulassungsinhaber mit.

▼B

- (4) Innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist kann die jeweils zuständige Behörde oder die Agentur, je nach Anwendbarkeit, den Zulassungsinhaber auffordern, binnen einer vorgegebenen Frist zusätzliche Informationen vorzulegen. Das Verfahren wird ausgesetzt, bis diese zusätzlichen Informationen vorliegen.
- (5) Arbeitet die Agentur die in Absatz 3 genannte Stellungnahme aus, so leitet sie die Stellungnahme an die Kommission und an den Zulassungsinhaber weiter.
- (6) Arbeitet die Agentur gemäß Artikel 65 Absatz 2 die in Absatz 3 des vorliegenden Artikels genannte Stellungnahme aus, so übermittelt die Agentur die Stellungnahme an alle zuständigen Behörden in den einschlägigen Mitgliedstaaten, an die Kommission und an den Zulassungsinhaber.
- (7) Arbeitet die gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde oder die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat den in Absatz 3 des vorliegenden Artikels genannten Bewertungsbericht aus, so wird dieser an die zuständigen Behörden in allen einschlägigen Mitgliedstaaten und an den Zulassungsinhaber übermittelt.
- (8) Ist eine zuständige Behörde mit dem an sie übermittelten in Absatz 7 des vorliegenden Artikels genannten Bewertungsbericht nicht einverstanden, so findet das Überprüfungsverfahren nach Artikel 54 Anwendung.
- (9) Vorbehaltlich des Ergebnisses des Verfahrens gemäß Absatz 8, falls anwendbar, wird die Stellungnahme bzw. der Bewertungsbericht gemäß Absatz 3 unverzüglich dem Zulassungsinhaber übermittelt.
- (10) Binnen 15 Tagen nach Erhalt der Stellungnahme bzw. des Bewertungsberichts kann der Zulassungsinhaber die zuständige Behörde, die Agentur, die gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde oder die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat, je nach Anwendbarkeit, schriftlich um eine erneute Überprüfung der Stellungnahme bzw. des Bewertungsberichts ersuchen. Eine detaillierte Begründung für das Ersuchen um eine erneute Überprüfung ist der zuständigen Behörde, der Agentur, der gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegten zuständigen Behörde oder der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat, je nach Anwendbarkeit, binnen 60 Tagen nach Erhalt der Stellungnahme bzw. des Bewertungsberichts vorzulegen.
- (11) Binnen 60 Tagen nach Erhalt der Begründung für das Ersuchen um erneute Überprüfung überprüft die zuständige Behörde, die Agentur, die gemäß Artikel 65 Absatz 3 festgelegte zuständige Behörde oder die zuständige Behörde im Referenzmitgliedstaat, je nach Anwendbarkeit, erneut die vom Zulassungsinhaber in seinem Ersuchen um erneute Überprüfung genannten Punkte in der Stellungnahme bzw. dem Bewertungsbericht und gibt eine überprüfte Stellungnahme ab bzw. arbeitet einen überprüften Bewertungsbericht aus. Die Gründe für die Schlussfolgerungen werden der erneut überprüften Stellungnahme bzw. dem Bewertungsbericht beigelegt.

*Artikel 67***Maßnahmen zum Abschluss von Verfahren für Änderungen, die eine Bewertung erfordern**

- (1) Binnen 30 Tagen nach Abschluss des Verfahrens gemäß Artikel 66 und nach Erhalt der vollständigen Übersetzungen der Fachinformation,

▼B

der Kennzeichnung und der Packungsbeilage vom Zulassungsinhaber, ändert bzw. ändern die zuständige Behörde oder die Kommission bzw. die zuständigen Behörden in den gemäß Artikel 62 Absatz 2 Buchstabe e aufgelisteten Mitgliedstaaten, je nach Anwendbarkeit, die Zulassung oder lehnt bzw. lehnen die Änderung entsprechend der Stellungnahme bzw. dem Bewertungsbericht gemäß Artikel 66 ab, und teilt bzw. teilen dem Zulassungsinhaber die Gründe für die Ablehnung mit.

(2) Bei zentralisierten Zulassungen arbeitet die Kommission einen Entwurf des Beschlusses über die Änderung aus. Entspricht der Beschlusssentwurf nicht der Stellungnahme der Agentur, so legt die Kommission eine ausführliche Begründung für die Abweichung von der Stellungnahme der Agentur vor. Die Kommission erlässt Wege von Durchführungsrechtsakten einen Beschluss zur Änderung der Zulassung oder Ablehnung der Änderung. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

(3) Die zuständige Behörde oder die Kommission, je nach Anwendbarkeit, informiert den Zulassungsinhaber unverzüglich über die geänderte Zulassung.

(4) Die zuständige Behörde, die Kommission, die Agentur bzw. die zuständigen Behörden in den gemäß Artikel 62 Absatz 2 Buchstabe e aufgelisteten Mitgliedstaaten aktualisieren die Produktdatenbank.

*Artikel 68***Umsetzung von Änderungen, die eine Bewertung erfordern**

(1) Ein Zulassungsinhaber kann eine Änderung, die eine Bewertung erfordert, erst dann umsetzen, wenn eine zuständige Behörde oder die Kommission, je nach Anwendbarkeit, den Beschluss zur Erteilung der Zulassung entsprechend dieser Änderung geändert, eine Frist für die Umsetzung gesetzt und den Zulassungsinhaber hiervon gemäß Artikel 67 Absatz 3 in Kenntnis gesetzt hat.

(2) Auf Verlangen einer zuständigen Behörde oder der Kommission übermittelt ein Zulassungsinhaber unverzüglich alle Informationen, die die Umsetzung einer Änderung betreffen.

Abschnitt 4

Harmonisierung der Fachinformation von national zugelassenen Tierarzneimitteln*Artikel 69***Geltungsbereich der Harmonisierung der Fachinformation eines Tierarzneimittels**

Für die folgenden Tierarzneimittel wird eine harmonisierte Fachinformation nach dem Verfahren der Artikel 70 und 71 erstellt:

▼B

- a) Referenztierarzneimittel, die dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung ihrer Wirkstoffe sowie dieselbe Darreichungsform aufweisen und für die demselben Zulassungsinhaber in unterschiedlichen Mitgliedstaaten Zulassungen gemäß Artikel 47 erteilt wurden;

- b) generische und hybride Tierarzneimittel.

*Artikel 70***Verfahren zur Harmonisierung der Fachinformationen für Referenztierarzneimittel**

(1) Die zuständigen Behörden übermitteln der Koordinierungsgruppe jährlich eine Liste der Referenztierarzneimittel und ihrer Fachinformationen, für die nach Artikel 47 eine Zulassung erteilt wurde, wenn deren Fachinformationen der zuständigen Behörde zufolge dem Verfahren zur Harmonisierung unterzogen werden sollten.

(2) Der Zulassungsinhaber kann das Verfahren zur Harmonisierung der Fachinformationen für ein Referenztierarzneimittel beantragen, indem er der Koordinierungsgruppe eine Liste mit den verschiedenen Namen dieses Tierarzneimittels und den verschiedenen Fachinformationen übermittelt, für die nach Artikel 47 in verschiedenen Mitgliedstaaten eine Zulassung erteilt wurde.

(3) Die Koordinierungsgruppe erstellt und veröffentlicht unter Berücksichtigung der von den Mitgliedstaaten gemäß Absatz 1 vorgelegten Listen oder etwaiger Anträge von Zulassungsinhabern gemäß Absatz 2 jährlich eine Liste der Referenztierarzneimittel, deren Fachinformationen harmonisiert werden müssen, und benennt einen Referenzmitgliedstaat für jedes betroffene Referenztierarzneimittel.

(4) Bei der Aufstellung der Liste der Referenztierarzneimittel, deren Fachinformationen harmonisiert werden müssen, kann die Koordinierungsgruppe entscheiden, ob sie die Schwerpunkte ihrer Arbeit zur Harmonisierung der Fachinformationen unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Agentur für die Klasse oder Gruppe von Referenztierarzneimitteln setzt, die harmonisiert werden müssen, um die Gesundheit von Mensch oder Tier oder die Umwelt zu schützen, einschließlich Maßnahmen zur Eindämmung bzw. Verhinderung einer Umweltgefährdung.

(5) Auf Aufforderung der zuständigen Behörde im Referenzmitgliedstaat gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels übermittelt der Zulassungsinhaber der Koordinierungsgruppe eine Zusammenfassung der Unterschiede zwischen den Fachinformationen, seinen Vorschlag für eine harmonisierte Fachinformation, Packungsbeilage und Kennzeichnung gemäß Artikel 7, der sich auf geeignete, für den Vorschlag für die betreffende Harmonisierung sachdienliche Daten stützt, die nach Artikel 8 übermittelt werden.

▼B

(6) Binnen 180 Tagen nach dem Eingang der Angaben nach Absatz 5 prüft die zuständige Behörde in dem Referenzmitgliedstaat nach Anhörung des Zulassungsinhabers die nach Absatz 5 eingereichten Unterlagen, fasst einen Bericht und übermittelt ihn der Koordinierungsgruppe und dem Zulassungsinhaber.

(7) Nach Eingang des Berichts und wenn sich die Koordinierungsgruppe auf die harmonisierte Fachinformation einigt, hält die zuständige Behörde in dem Referenzmitgliedstaat schriftlich fest, dass eine Einigung erzielt wurde, schließt das Verfahren ab, setzt den Zulassungsinhaber davon in Kenntnis und übermittelt demselben die harmonisierte Fachinformation.

(8) Der Zulassungsinhaber übermittelt den zuständigen Behörden in allen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb der von der Koordinierungsgruppe gesetzten Frist die erforderlichen Übersetzungen der Fachinformation, der Packungsbeilage und der Kennzeichnung gemäß Artikel 7.

(9) Im Anschluss an eine Einigung nach Absatz 7 ändern die zuständigen Behörden in allen betroffenen Mitgliedstaaten binnen 30 Tagen nach Eingang der Übersetzungen nach Absatz 8 die Zulassung entsprechend der Einigung.

(10) Die zuständige Behörde in dem Referenzmitgliedstaat ergreift geeignete Maßnahmen, um eine Einigung mit der Koordinierungsgruppe zu erreichen, bevor das Verfahren nach Absatz 11 eingeleitet wird.

(11) Führen die Maßnahmen nach Absatz 10 des vorliegenden Artikels zu keiner Einigung über eine harmonisierte Fachinformation, findet das Verfahren zur Befassung im Interesse der Union gemäß den Artikeln 83 und 84 Anwendung.

(12) Um die Harmonisierung der Fachinformationen auf dem erreichten Niveau zu halten, müssen künftige Änderungen der betroffenen Zulassungen das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung durchlaufen.

*Artikel 71***Verfahren zur Harmonisierung der Fachinformationen für generische und hybride Tierarzneimittel**

(1) Wenn das Verfahren nach Artikel 70 abgeschlossen ist und eine Einigung über eine harmonisierte Fachinformation für ein Referenztierarzneimittel erzielt wurde, beantragen die Inhaber der Zulassungen für die generischen Tierarzneimittel binnen 60 Tagen nach dem Beschluss der zuständigen Behörde in jedem Mitgliedstaat und gemäß Artikel 62 die Harmonisierung der folgenden Abschnitte der Fachinformation für das betreffende generische Tierarzneimittel, falls zutreffend:

a) Zieltierarten,

b) klinische Angaben nach Artikel 35 Absatz 1 Buchstabe c;

c) Wartezeit.

▼B

(2) Abweichend von Absatz 1 gelten die entsprechenden Abschnitte der in Absatz 1 genannten Fachinformation nicht als der Harmonisierung unterliegend, wenn sich die Zulassung eines hybriden Tierarzneimittels auf zusätzliche vorklinische Studien oder klinische Prüfungen stützt.

(3) Die Inhaber von Zulassungen für generische und hybride Tierarzneimittel stellen sicher, dass die Fachinformationen ihrer Tierarzneimittel im Wesentlichen denen der Referenztierarzneimittel gleichen.

*Artikel 72***Umweltschutzdokumentation und Umweltverträglichkeitsprüfung für bestimmte Tierarzneimittel**

Die Liste nach Artikel 70 Absatz 1 darf keine Referenztierarzneimittel enthalten, die vor dem 1. Oktober 2005 zugelassen wurden, als möglicherweise umweltschädlich eingestuft werden und keiner Umweltverträglichkeitsprüfung unterzogen wurden.

Wurde das Referenztierarzneimittel vor dem 1. Oktober 2005 zugelassen und als möglicherweise umweltschädlich eingestuft und keiner Umweltverträglichkeitsprüfung unterzogen, fordert die zuständige Behörde den Zulassungsinhaber auf, die betreffende Umweltschutzdokumentation nach Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b zu aktualisieren und dabei die in Artikel 156 genannte Überprüfung sowie gegebenenfalls die Umweltverträglichkeitsprüfung der generischen Tierarzneimittel solcher Referenztierarzneimittel zu berücksichtigen.

Abschnitt 5**Pharmakovigilanz***Artikel 73***Pharmakovigilanz-System der Union**

(1) Die Mitgliedstaaten, die Kommission, die Agentur und die Zulassungsinhaber arbeiten gemeinsam an der Einrichtung und Pflege eines Pharmakovigilanz-Systems der Union, mit dem Aufgaben der Pharmakovigilanz für die Sicherheit und Wirksamkeit zugelassener Tierarzneimittel wahrgenommen werden, um eine kontinuierliche Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz sicherzustellen.

(2) Die zuständigen Behörden, die Agentur und die Zulassungsinhaber ergreifen geeignete Maßnahmen, um Instrumente für die Meldung folgender mutmaßlich unerwünschter Ereignisse zur Verfügung zu stellen, und rufen dazu auf, solche Meldungen zu erstatten:

- a) ungünstige und unbeabsichtigte Reaktionen eines Tieres auf ein Tierarzneimittel,
- b) Beobachtungen mangelnder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels nach Verabreichung an ein Tier entsprechend oder entgegen der Fachinformation,

▼B

- c) Beobachtungen von Umweltvorfällen nach Verabreichung eines Tierarzneimittels an ein Tier,
- d) schädliche Reaktionen bei Menschen auf den Kontakt mit einem Tierarzneimittel,
- e) Nachweis eines pharmakologisch wirksamen Stoffs oder eines Markerrückstands in einem Erzeugnis tierischen Ursprungs in einer Höhe, die die Rückstandshöchstmengen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 übersteigt, nachdem die festgelegte Wartezeit beachtet wurde,
- f) Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch ein Tierarzneimittel,
- g) ungünstige und unbeabsichtigte Reaktionen eines Tieres auf ein Humanarzneimittel.

*Artikel 74***Pharmakovigilanz-Datenbank der Union**

- (1) Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten eine Pharmakovigilanz-Datenbank der Union zur Meldung und Erfassung von Fällen, in denen der Verdacht auf unerwünschte Ereignisse im Sinne von Artikel 73 Absatz 2 besteht (im Folgenden „Pharmakovigilanz-Datenbank“), ein und pflegt diese, die auch die Angaben zu der in Artikel 77 Absatz 8 genannten, für die Pharmakovigilanz verantwortlichen qualifizierten Person, die Bezugsnummern für die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation, die Ergebnisse und Schlussfolgerungen des Signalmanagementprozesses und die Ergebnisse der Inspektionen zur Pharmakovigilanz nach Artikel 126 enthält.
- (2) Die Pharmakovigilanz-Datenbank wird mit der Produktdatenbank nach Artikel 55 vernetzt.
- (3) Die Agentur erstellt gemeinsam mit den Mitgliedstaaten und der Kommission eine Funktionsspezifikation für die Pharmakovigilanz-Datenbank.
- (4) Die Agentur trägt dafür Sorge, dass die gemeldeten Informationen in die Pharmakovigilanz-Datenbank hochgeladen und gemäß Artikel 75 zugänglich gemacht werden.
- (5) Das System der Pharmakovigilanz-Datenbank wird als Datenverarbeitungsnetz eingerichtet, das die Übermittlung von Daten zwischen den Mitgliedstaaten, der Kommission, der Agentur und den Zulassungsinhabern ermöglicht, um zu gewährleisten, dass im Fall einer Warnmeldung im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz-Daten geprüft werden kann, welche Möglichkeiten des Risikomanagements bestehen und welche Maßnahmen gemäß den Artikeln 129, 130 und 134 geeignet sind.

*Artikel 75***Zugang zur Pharmakovigilanz-Datenbank**

- (1) Die zuständigen Behörden haben uneingeschränkten Zugang zur Pharmakovigilanz-Datenbank.

▼B

- (2) Die Zulassungsinhaber können auf Daten mit Bezug zu den Tierarzneimitteln, für die sie eine Zulassung besitzen, und auf andere nicht vertrauliche Daten mit Bezug zu Tierarzneimitteln, für die sie keine Zulassung besitzen, zugreifen, und zwar in dem Umfang, der erforderlich ist, damit sie ihre in den Artikeln 77, 78 und 81 genannten Pharmakovigilanz-Pflichten erfüllen können.
- (3) Die Öffentlichkeit kann auf folgende Informationen in der Pharmakovigilanz-Datenbank zugreifen, ohne Veränderungen daran vornehmen zu können:
- a) Anzahl und binnen zwei Jahren ab 28. Januar 2022 die Inzidenz der jedes Jahr gemeldeten mutmaßlich unerwünschten Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Tierarzneimittel, Tierart und Art des mutmaßlich unerwünschten Ereignisses;
- b) die in Artikel 81 Absatz 1 genannten Ergebnisse und Schlussfolgerungen des Signalmanagementprozesses, den der Inhaber einer Zulassung für Tierarzneimittel oder Gruppen von Tierarzneimitteln durchgeführt hat.

*Artikel 76***Meldung und Erfassung mutmaßlich unerwünschter Ereignisse**

- (1) Die zuständigen Behörden erfassen binnen 30 Tagen nach Eingang der Meldung eines mutmaßlich unerwünschten Ereignisses in der Pharmakovigilanz-Datenbank alle mutmaßlich unerwünschten Ereignisse, die ihnen gemeldet wurden und die im Hoheitsgebiet ihres Mitgliedsstaats stattfanden.
- (2) Die Zulassungsinhaber erfassen unverzüglich, spätestens jedoch binnen 30 Tagen nach Eingang der Meldung eines mutmaßlich unerwünschten Ereignisses, in der Pharmakovigilanz-Datenbank alle mutmaßlich unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit ihren zugelassenen Tierarzneimitteln, die ihnen gemeldet wurden und die innerhalb der Union oder in einem Drittland stattfanden oder in der Fachliteratur veröffentlicht wurden.
- (3) Die Agentur kann den Inhaber einer Zulassung für zentral zugelassene Tierarzneimittel oder national zugelassene Tierarzneimittel, die in den Anwendungsbereich einer Befassung im Interesse der Union nach Artikel 82 fallen, auffordern, zusätzlich zu den in Artikel 73 Absatz 2 aufgeführten Daten bestimmte Pharmakovigilanz-Daten zu erheben und Post-marketing-Studien durchzuführen. Die Agentur legt eine detaillierte Begründung ihrer Aufforderung vor, setzt eine angemessene Frist und setzt die anderen zuständigen Behörden davon in Kenntnis.
- (4) Die zuständigen Behörden können den Inhaber einer Zulassung für national zugelassene Tierarzneimittel auffordern, zusätzlich zu den in Artikel 73 Absatz 2 aufgeführten Daten bestimmte Pharmakovigilanz-Daten zu erheben und Post-Marketing-Studien durchzuführen. Die zuständige Behörde gibt eine detaillierte Begründung ihrer Aufforderung, setzt eine angemessene Frist und setzt die anderen zuständigen Behörden und die Agentur davon in Kenntnis.

*Artikel 77***Pharmakovigilanz-Pflichten des Zulassungsinhabers**

- (1) Die Zulassungsinhaber richten ein System für die Erhebung, Zusammenstellung und Bewertung der Informationen über mutmaßlich unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit den Tierarzneimitteln, für die sie eine Zulassung besitzen, ein, mit dessen Hilfe sie ihren Pharmakovigilanz-Pflichten nachkommen können, und pflegen es (im Folgenden „Pharmakovigilanz-System“).
- (2) Der Zulassungsinhaber verfügt über eine oder mehrere Pharmakovigilanz-Stammdokumentationen, die detaillierte Beschreibungen des Pharmakovigilanz-Systems für die Tierarzneimittel, für die sie eine Zulassung besitzen, enthalten. Pro Tierarzneimittel führt der Zulassungsinhaber höchstens eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation.
- (3) Der Zulassungsinhaber benennt einen lokalen oder regionalen Vertreter, der Meldungen mutmaßlich unerwünschter Ereignisse entgegennimmt und in der Lage ist, in den jeweiligen Sprachen der betreffenden Mitgliedstaaten zu kommunizieren.
- (4) Der Zulassungsinhaber ist für die Pharmakovigilanz der Tierarzneimittel, für die er eine Zulassung besitzt, verantwortlich, bewertet die Nutzen-Risiko-Bilanz dieses Tierarzneimittels kontinuierlich in geeigneter Form und ergreift bei Bedarf entsprechende Maßnahmen.
- (5) Der Zulassungsinhaber muss sich an die gute Pharmakovigilanz-Praxis für Tierarzneimittel halten.
- (6) Die Kommission erlässt im Wege von Durchführungsrechtsakten die notwendigen Vorschriften über die gute Pharmakovigilanz-Praxis für Tierarzneimittel sowie über die Form und den Inhalt der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation und ihrer Zusammenfassung. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.
- (7) Hat der Zulassungsinhaber die Aufgaben im Bereich der Pharmakovigilanz an eine dritte Partei vertraglich vergeben, so sind diese Vereinbarungen in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation genau darzulegen.
- (8) Der Zulassungsinhaber benennt eine oder mehrere für die Pharmakovigilanz verantwortliche qualifizierte Personen, die die in Artikel 78 festgelegten Aufgaben wahrnimmt bzw. wahrnehmen. Diese qualifizierten Personen sind in der Union ansässig und tätig und, verfügen über eine angemessene Qualifikation und stehen dem Zulassungsinhaber ständig zur Verfügung. Pro Pharmakovigilanz-Stammdokumentation wird nur eine qualifizierte Person benannt.
- (9) Die in Artikel 78 festgelegten Aufgaben der in Absatz 8 des vorliegenden Artikels genannten, für die Pharmakovigilanz verantwortlichen qualifizierten Person können zu den in Absatz 8 festgelegten Bedingungen an eine dritte Partei vergeben werden. In diesem Fall sind diese Vereinbarungen im Vertrag genau darzulegen und in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation zu erfassen.

▼B

(10) Der Zulassungsinhaber beantragt auf der Grundlage der Bewertung der Pharmakovigilanz-Daten und im Bedarfsfall unverzüglich die Änderung einer Zulassung gemäß Artikel 62.

(11) Der Zulassungsinhaber veröffentlicht keine Mitteilungen über Pharmakovigilanz-Informationen im Zusammenhang mit seinen Tierarzneimitteln, ohne zuvor oder zugleich seine Absicht der zuständigen Behörde, die die Zulassung erteilt hat, bzw. der Agentur mitzuteilen.

Der Zulassungsinhaber hat dafür Sorge zu tragen, dass solche öffentlichen Mitteilungen objektiv dargestellt werden und nicht irreführend sind.

*Artikel 78***Für die Pharmakovigilanz verantwortliche qualifizierte Person**

(1) Die für die Pharmakovigilanz verantwortliche qualifizierte Person gemäß Artikel 77 Absatz 8 sorgt dafür, dass folgende Aufgaben ausgeführt werden:

- a) Ausarbeitung und laufende Aktualisierung der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation,
- b) Vergabe von Bezugsnummern für die Pharmakovigilanz-Stammdokumentationen und Übermittlung dieser Bezugsnummer für jedes Produkt an die Pharmakovigilanz-Datenbank,
- c) Meldung des Ortes der Tätigkeit an die zuständigen Behörden und gegebenenfalls die Agentur,
- d) Einrichtung und Pflege eines Systems, das gewährleistet, dass alle dem Zulassungsinhaber gemeldeten mutmaßlich unerwünschten Ereignisse gesammelt und erfasst werden, damit diese Informationen an mindestens einem Ort in der Union zugänglich sind,
- e) Zusammenstellung der Berichte über mutmaßlich unerwünschte Ereignisse gemäß Artikel 76 Absatz 2, bei Bedarf Bewertung und Erfassung der Berichte in der Pharmakovigilanz-Datenbank,
- f) Gewährleistung, dass jedes Ersuchen der zuständigen Behörden oder der Agentur um zusätzliche Informationen für die Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Tierarzneimittels vollständig und umgehend beantwortet wird,
- g) Übermittlung aller sonstigen Informationen, die für die Ermittlung einer Änderung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Tierarzneimittels relevant sind, an die zuständigen Behörden bzw. die Agentur; das betrifft auch entsprechende Informationen zu Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen,
- h) Durchführung des Signalmanagementprozesses gemäß Artikel 81 und Gewährleistung, dass alle Vorkehrungen für die Erfüllung der Pflichten nach Artikel 77 Absatz 4 getroffen wurden,
- i) Überwachung des Pharmakovigilanz-Systems und Gewährleistung, dass nötigenfalls ein geeigneter Plan mit Präventiv- oder Korrekturmaßnahmen erstellt und umgesetzt wird und bei Bedarf die entsprechenden Änderungen in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation vorgenommen werden,

▼B

- j) Gewährleistung, dass alle an der Durchführung von Pharmakovigilanz-Maßnahmen beteiligten Mitarbeiter des Zulassungsinhabers laufend fortgebildet werden,
- k) Meldung aller Regulierungsmaßnahmen, die in einem Drittland im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz-Daten ergriffen werden, an die zuständigen Behörden und die Agentur binnen 21 Tagen nach Erhalt der betreffenden Information.
- (2) Die qualifizierte Person gemäß Artikel 77 Absatz 8 ist der Ansprechpartner für den Zulassungsinhaber bei Pharmakovigilanz-Inspektionen.

*Artikel 79***Pharmakovigilanz-Pflichten der zuständigen Behörden und der Agentur**

- (1) Die zuständigen Behörden legen die erforderlichen Verfahren fest, nach denen die Ergebnisse des Signalmanagementprozesses, die gemäß Artikel 81 Absatz 2 in der Pharmakovigilanz-Datenbank erfasst werden, sowie die ihnen gemeldeten mutmaßlich unerwünschten Ereignisse und Schlussfolgerungen bewertet werden, prüfen Möglichkeiten für das Risikomanagement und ergreifen alle geeigneten Maßnahmen im Zusammenhang mit Zulassungen gemäß den Artikeln 129, 130 und 134.
- (2) Die zuständigen Behörden können für Tierärzte und andere Angehörige der Gesundheitsberufe spezifische Vorschriften über die Meldung mutmaßlich unerwünschter Ereignisse festlegen. Die Agentur kann für Gruppen von Tierärzten oder anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe Treffen anberaumen oder Netzwerke aufbauen, wenn sich eine besondere Notwendigkeit ergibt, spezifische Pharmakovigilanz-Daten zu erheben, abzugleichen oder zu analysieren.
- (3) Die zuständigen Behörden und die Agentur veröffentlichen alle wichtigen Informationen zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung eines Tierarzneimittels. Dies erfolgt frühzeitig durch öffentlich zugängliche Kommunikationsmittel und geht mit einer vorherigen oder gleichzeitigen Mitteilung an den Zulassungsinhaber einher.
- (4) Die zuständigen Behörden überprüfen mit Hilfe der in Artikel 123 und 126 genannten Kontrollen und Inspektionen, ob die Zulassungsinhaber die in diesem Abschnitt festgelegten Anforderungen an die Pharmakovigilanz erfüllen.
- (5) Die Agentur legt die Verfahren fest, nach denen die ihr gemeldeten mutmaßlich unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln, für die zentralisierte Zulassungen gelten, bewertet werden, und empfiehlt der Kommission Maßnahmen für das Risikomanagement. Die Kommission trifft geeignete Maßnahmen hinsichtlich Zulassungen nach den Artikeln 129, 130 und 134.
- (6) Die zuständige Behörde bzw. die Agentur kann den Zulassungsinhaber jederzeit auffordern, eine Kopie der Pharmakovigilanz-System-Stammdokumentation zu übermitteln. Der Zulassungsinhaber übermittelt diese Kopie binnen sieben Tagen nach Eingang der Aufforderung.

▼B*Artikel 80***Übertragung von Aufgaben durch die zuständige Behörde**

- (1) Eine zuständige Behörde kann jede der ihr gemäß Artikel 79 zugewiesenen Aufgaben einer zuständigen Behörde in einem anderen Mitgliedstaat übertragen, sofern diese schriftlich ihre Zustimmung erklärt.
- (2) Die zuständige Behörde, die Aufgaben überträgt, setzt die Kommission, die Agentur und die anderen zuständigen Behörden von der Übertragung nach Absatz 1 in Kenntnis und veröffentlicht diese Information.

*Artikel 81***Signalmanagementprozess**

- (1) Die Zulassungsinhaber führen bei Bedarf der Signalmanagementprozess für ihre Tierarzneimittel durch und berücksichtigen dabei die Verkaufszahlen und andere sachdienliche Pharmakovigilanz-Daten, von denen sie nach vernünftigem Ermessen Kenntnis haben müssen und die für den Signalmanagementprozess nützlich sein können. Dabei kann es sich auch um wissenschaftliche Informationen aus der Fachliteratur handeln.
- (2) Stellt sich infolge des Signalmanagementprozesses eine Änderung in der Nutzen-Risiko-Bilanz oder ein neues Risiko heraus, so teilen die Zulassungsinhaber das umgehend, spätestens jedoch binnen 30 Tagen den zuständigen Behörden bzw. der Agentur mit und treffen die erforderlichen Maßnahmen gemäß Artikel 77 Absatz 10.

Der Zulassungsinhaber erfasst mindestens einmal jährlich alle Ergebnisse des Signalmanagementprozesses einschließlich einer Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz und gegebenenfalls Verweisen auf sachdienliche wissenschaftliche Fachliteratur in der Pharmakovigilanz-Datenbank.

Im Falle von Tierarzneimitteln im Sinne von Artikel 42 Absatz 2 Buchstabe c erfasst der Zulassungsinhaber in der Pharmakovigilanz-Datenbank alle Ergebnisse des Signalmanagementprozesses einschließlich einer Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz und gegebenenfalls Verweisen auf sachdienliche wissenschaftliche Fachliteratur in den in der Zulassung festgelegten Abständen.

- (3) Die zuständigen Behörden und die Agentur können beschließen, gezielte Signalmanagementprozesse für ein bestimmtes Tierarzneimittel oder eine Gruppe von Tierarzneimitteln durchzuführen.
- (4) Für die Zwecke von Absatz 3 teilen sich die Agentur und die Koordinierungsgruppe die Aufgaben im Rahmen des Signalmanagementprozesses und bestimmen für jedes Tierarzneimittel oder jede Tierarzneimittelgruppe gemeinsam eine zuständige Behörde oder die Agentur als für diesen Signalverarbeitungsprozess verantwortliche Stelle (im Folgenden „Leitbehörde“).

▼B

- (5) Bei der Bestimmung einer Leitbehörde berücksichtigen die Agentur und die Koordinierungsgruppe die gerechte Verteilung der Aufgaben und vermeiden Doppelarbeit.
- (6) Erachten die zuständigen Behörden bzw. die Kommission Folgemaßnahmen für erforderlich, ergreifen sie geeignete Maßnahmen gemäß den Artikeln 129, 130 und 134.

Abschnitt 6

Befassung im Interesse der Union*Artikel 82***Anwendungsbereich der Befassung im Interesse der Union**

- (1) Werden die Interessen der Union berührt, insbesondere die Interessen der öffentlichen Gesundheit, der Tiergesundheit oder der Umwelt im Zusammenhang mit der Qualität, der Sicherheit oder der Wirksamkeit von Tierarzneimitteln, so kann der Zulassungsinhaber, eine oder mehrere der zuständigen Behörden in einem oder mehreren Mitgliedstaaten oder die Kommission die Agentur nach dem Verfahren gemäß Artikel 83 mit seinem bzw. ihrem Anliegen befassen. Das betreffende Anliegen ist präzise zu beschreiben.
- (2) Der Zulassungsinhaber, die betreffende zuständige Behörde oder die Kommission setzt die anderen betroffenen Parteien entsprechend in Kenntnis.
- (3) Die zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber übermitteln der Agentur auf deren Ersuchen sämtliche zu der Befassung im Interesse der Union verfügbaren Informationen.
- (4) Die Agentur kann die Befassung im Interesse der Union auf bestimmte Teile der Zulassungsbedingungen beschränken.

*Artikel 83***Verfahren zur Befassung im Interesse der Union**

- (1) Die Agentur veröffentlicht auf ihrer Internetseite Informationen darüber, dass sie gemäß Artikel 82 befasst wurde, und lädt interessierte Parteien zur Kommentierung ein.
- (2) Die Agentur ersucht den in Artikel 139 genannten Ausschuss, die Angelegenheit, die Gegenstand der Befassung ist, zu prüfen. Der Ausschuss gibt binnen 120 Tagen, nachdem er mit der Angelegenheit befasst wurde, eine mit Gründen versehene Stellungnahme ab. Diese Frist kann vom Ausschuss unter Berücksichtigung der Standpunkte der betroffenen Zulassungsinhaber um bis zu 60 Tage verlängert werden.
- (3) Vor Abgabe seiner Stellungnahme räumt der Ausschuss den betroffenen Zulassungsinhabern die Gelegenheit ein, innerhalb einer bestimmten Frist Erklärungen vorzulegen. Der Ausschuss kann die in Absatz 2 genannte Frist aussetzen, um den betroffenen Zulassungsinhabern die Möglichkeit zur Vorbereitung der Erklärungen zu geben.
- (4) Zur Prüfung der Angelegenheit benennt der Ausschuss eines seiner Mitglieder als Berichterstatter. Der Ausschuss kann unabhängige Sachverständige zur Beratung bei speziellen Fragen bestellen. Werden solche Sachverständige benannt, legt der Ausschuss deren Aufgaben fest und gibt die Frist für die Erledigung ihrer Aufgaben an.

▼B

(5) Die Agentur übermittelt die Stellungnahme des Ausschusses binnen 15 Tagen nach ihrer Annahme durch den Ausschuss den Mitgliedstaaten, der Kommission und den betroffenen Zulassungsinhabern, zusammen mit einem Bewertungsbericht über das oder die Tierarzneimittel und den Gründen für seine Schlussfolgerungen.

(6) Binnen 15 Tagen nach Eingang der Stellungnahme des Ausschusses kann der Zulassungsinhaber der Agentur schriftlich mitteilen, dass er eine erneute Überprüfung der Stellungnahme zu beantragen gedenkt. In diesem Fall übermittelt der Zulassungsinhaber der Agentur binnen 60 Tagen nach Eingang der Stellungnahme eine ausführliche Begründung des Antrags auf erneute Überprüfung.

(7) Binnen 60 Tagen nach Eingang des Antrags gemäß Absatz 6 überprüft der Ausschuss seine Stellungnahme. Die Gründe für die Schlussfolgerungen werden dem in Absatz 5 genannten Bewertungsbericht als Anhang beigefügt.

*Artikel 84***Beschluss nach der Befassung im Interesse der Union**

(1) Binnen 15 Tagen nach Erhalt der in Artikel 83 Absatz 5 genannten Stellungnahme erarbeitet die Kommission nach dem Verfahren des Artikels 83 Absätze 6 und 7 einen Beschlusssentwurf. Entspricht der Beschlusssentwurf nicht der Stellungnahme der Agentur, so fügt die Kommission in einem Anhang zu dem Beschlusssentwurf eine eingehende Begründung der Abweichungen bei.

(2) Die Kommission leitet den Beschlusssentwurf an die Mitgliedstaaten weiter.

(3) Die Kommission erlässt mittels Durchführungsrechtsakten einen Beschluss über die Befassung im Interesse der Union. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen. Falls in der Befassungsmitteilung gemäß Artikel 82 nicht anders festgelegt, gilt der Beschluss der Kommission für die Tierarzneimittel, die Gegenstand der Befassung waren.

(4) Wurden die von der Befassung betroffenen Tierarzneimittel nach dem nationalen Verfahren, dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dem dezentralisierten Verfahren zugelassen, so wird der in Absatz 3 genannte Beschluss der Kommission an alle Mitgliedstaaten gerichtet, und die betroffenen Zulassungsinhaber werden zu Informationszwecken von dem Beschluss in Kenntnis gesetzt.

(5) Die zuständigen Behörden und die betroffenen Zulassungsinhaber treffen alle erforderlichen Maßnahmen hinsichtlich der Zulassungen für die betroffenen Tierarzneimittel, um dem Beschluss der Kommission gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels binnen 30 Tagen nach seiner Mitteilung nachzukommen, sofern in diesem Beschluss keine andere Frist festgelegt ist. Zu diesen Maßnahmen zählt gegebenenfalls eine Aufforderung an den Zulassungsinhaber, einen Antrag auf Änderung nach Artikel 62 Absatz 1 zu stellen.

(6) Im Fall zentral zugelassener Tierarzneimittel, die von der Befassung betroffen sind, übermittelt die Kommission ihren Beschluss gemäß Absatz 3 an den Zulassungsinhaber und teilt ihn auch den Mitgliedstaaten mit.

(7) Für national zugelassene Tierarzneimittel, die Gegenstand eines Befassungsverfahrens waren, gilt das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung.

*KAPITEL V***HOMÖOPATHISCHE TIERARZNEIMITTEL***Artikel 85***Homöopathische Tierarzneimittel**

- (1) Homöopathische Tierarzneimittel, die die Voraussetzungen nach Artikel 86 erfüllen, werden gemäß Artikel 87 registriert.
- (2) Für homöopathische Tierarzneimittel, die die Voraussetzungen nach Artikel 86 nicht erfüllen, gilt Artikel 5.

*Artikel 86***Registrierung homöopathischer Tierarzneimittel**

- (1) Registriert wird ein homöopathisches Tierarzneimittel, das alle nachstehend aufgeführten Voraussetzungen erfüllt:
 - a) Es wird auf dem Weg verabreicht, der im *Europäischen Arzneibuch* oder, falls dort nicht enthalten, in den amtlichen Arzneibüchern der Mitgliedstaaten beschrieben ist.
 - b) Es weist einen ausreichenden Verdünnungsgrad auf, um seine Unbedenklichkeit zu garantieren, und enthält nicht mehr als einen Teil der Urinktur pro 10 000 Teilen.
 - c) In der Kennzeichnung oder in den Informationen zu dem Arzneimittel erscheint kein therapeutisches Anwendungsgebiet.
- (2) Die Mitgliedstaaten können zusätzlich zu den hier beschriebenen weitere Verfahren für die Registrierung homöopathischer Tierarzneimittel festlegen.

*Artikel 87***Antrag und Verfahren der Registrierung homöopathischer Tierarzneimittel**

- (1) Mit dem Antrag auf Registrierung eines homöopathischen Tierarzneimittels sind folgende Unterlagen vorzulegen:
 - a) wissenschaftliche oder sonstige in einem Arzneibuch enthaltene Bezeichnung der homöopathischen Ursubstanz(en) mit den zu registrierenden Angaben, nämlich dem Verabreichungsweg, der Darreichungsform und den Verdünnungen,
 - b) ein Dossier, in dem die Gewinnung und die Kontrolle der Ursubstanz(en) beschrieben und deren homöopathische Anwendung anhand einer entsprechenden Literatur belegt wird; bei homöopathischen Tierarzneimitteln, die biologische Stoffe enthalten, eine Beschreibung der Maßnahmen, die getroffen wurden, um ihre Freiheit von Krankheitserregern zu gewährleisten,
 - c) Unterlagen zur Herstellung und Kontrolle für jede Darreichungsform und Beschreibung der Verdünnungs- und Potenzierungsmethode,
 - d) Herstellerlaubnis für die betreffenden homöopathischen Tierarzneimittel,

▼B

- e) Kopie der möglicherweise in anderen Mitgliedstaaten für dieselben homöopathischen Tierarzneimittel erhaltenen Registrierungen,
 - f) der Text, der in der Packungsbeilage sowie auf der äußeren Verpackung und der Primärverpackung der zu registrierenden homöopathischen Arzneimittel erscheinen soll,
 - g) Angaben zur Haltbarkeit des homöopathischen Tierarzneimittels,
 - h) bei den Wirkstoffen homöopathischer Tierarzneimittel für der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten muss es sich um — nach der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und etwaigen auf deren Grundlage erlassenen Vorschriften — zulässige pharmakologisch wirksame Stoffe handeln.
- (2) Der Antrag auf Registrierung kann sich auf eine Serie von homöopathischen Tierarzneimitteln derselben Darreichungsform erstrecken, die aus der- bzw. denselben homöopathischen Ursubstanz(en) gewonnen worden sind.
- (3) Die zuständige Behörde kann die Bedingungen bestimmen, unter denen das registrierte homöopathische Tierarzneimittel bereitgestellt werden kann.
- (4) Das Verfahren für die Registrierung eines homöopathischen Tierarzneimittels muss spätestens 90 Tage nach der Einreichung eines gültigen Antrags abgeschlossen sein.
- (5) Der Inhaber einer Registrierung eines homöopathischen Tierarzneimittels hat vorbehaltlich des Artikels 2 Absatz 5 dieselben Pflichten wie ein Zulassungsinhaber.
- (6) Die Registrierung für ein homöopathisches Tierarzneimittel darf nur in der Union niedergelassenen Antragstellern erteilt werden. Die Pflicht, in der Union niedergelassen zu sein, gilt auch für die Inhaber einer Registrierung.

*KAPITEL VI***HERSTELLUNG, EINFUHR UND AUSFUHR***Artikel 88***Herstellungserlaubnis**

- (1) Für jede einzelne der folgenden Tätigkeiten ist eine Herstellungserlaubnis erforderlich:
- a) Herstellung von Tierarzneimitteln, auch wenn diese ausschließlich für die Ausfuhr bestimmt sind,
 - b) Beteiligung an einer Phase des Prozesses der Herstellung oder der Endbearbeitung eines Tierarzneimittels, auch Beteiligung an der Verarbeitung, Zusammenfügung, Verpackung und Neuverpackung, Kennzeichnung und Neukennzeichnung, Lagerung, Sterilisierung, Untersuchung oder Freigabe des Arzneimittels zum Vertrieb als Teil dieses Prozesses, oder
 - c) Einfuhr von Tierarzneimitteln.
- (2) Ungeachtet des Absatzes 1 des vorliegenden Artikels können die Mitgliedstaaten beschließen, dass für die Zubereitung, die Aufteilung oder die Änderung der Verpackung oder Darbietung von Tierarzneimitteln keine Herstellungserlaubnis erforderlich ist, sofern diese Vorgänge gemäß den Artikeln 103 und 104 ausschließlich für den Einzelhandel direkt an die Öffentlichkeit vorgenommen werden.

▼B

- (3) Wenn Absatz 2 Anwendung findet, müssen für jede abgeteilte Menge die Packungsbeilage beigelegt und die Chargenbezeichnung sowie das Verfallsdatum klar angegeben werden.
- (4) Die zuständigen Behörden nehmen eine von ihnen erteilte Herstellungserlaubnis in die gemäß Artikel 91 eingerichtete Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank auf.
- (5) Eine Herstellungserlaubnis ist in der gesamten Union gültig.

*Artikel 89***Beantragung einer Herstellungserlaubnis**

- (1) Ein Antrag auf Erteilung einer Herstellungserlaubnis ist an eine zuständige Behörde in dem Mitgliedstaat zu richten, in dem sich die Produktionsstätte befindet.
- (2) Der Antrag auf Erteilung einer Herstellungserlaubnis muss mindestens die folgenden Angaben enthalten:
 - a) Tierarzneimittel, die hergestellt oder eingeführt werden sollen,
 - b) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Antragstellers,
 - c) Darreichungsformen, die hergestellt oder eingeführt werden sollen,
 - d) Angaben zu der Produktionsstätte, in der die Tierarzneimittel hergestellt oder eingeführt werden sollen,
 - e) Erklärung, dass der Antragsteller die Anforderungen gemäß den Artikeln 93 und 97 erfüllt.

*Artikel 90***Verfahren der Erteilung der Herstellungserlaubnis**

- (1) Vor Erteilung einer Herstellungserlaubnis inspiziert die zuständige Behörde die Produktionsstätte.
- (2) Die zuständige Behörde kann den Antragsteller auffordern, zusätzliche Informationen zu den gemäß Artikel 89 vorgelegten Informationen zu übermitteln. Macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in Absatz 4 des vorliegenden Artikels vorgesehenen Fristen ausgesetzt oder für ungültig erklärt, bis der Antragsteller die verlangten ergänzenden Angaben vorgelegt hat.
- (3) Eine Herstellungserlaubnis gilt nur für die im Antrag nach Artikel 89 angegebene Produktionsstätte und die in diesem Antrag genannten Darreichungsformen.
- (4) Die Mitgliedstaaten legen die Verfahren für die Erteilung oder Verweigerung einer Herstellungserlaubnis fest. Diese Verfahren dürfen nicht länger als 90 Tage ab dem Eingang des Antrags auf eine Herstellungserlaubnis bei der zuständigen Behörde dauern.
- (5) Eine Herstellungserlaubnis kann unter dem Vorbehalt erteilt werden, dass der Antragsteller innerhalb einer bestimmten Frist Maßnahmen ergreift oder bestimmte Verfahren einführt. Wurde eine Herstellungserlaubnis unter Vorbehalt erteilt, ist sie auszusetzen oder zu widerrufen, wenn diese Bedingungen nicht erfüllt werden.



Artikel 91

Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank

- (1) Die Agentur richtet eine Datenbank der Union für Herstellung, Einfuhr und Großhandelsvertrieb (im Folgenden „Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank“) ein und pflegt diese.
- (2) Die Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank enthält Angaben zu der Erteilung, der Aussetzung oder dem Ruhen oder dem Widerruf sämtlicher Erlaubnisse für die Herstellung und den Großhandelsvertrieb durch die zuständigen Behörden sowie zu den Zertifikaten über die gute Herstellungspraxis und Registrierungen von Herstellern, Importeuren und Händlern von Wirkstoffen.
- (3) Die zuständigen Behörden speichern in der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank Informationen über die gemäß den Artikeln 90, 94 und 100 ausgestellten Erlaubnisse für die Herstellung und den Großhandelsvertrieb und Zertifikate, zusammen mit Informationen über die gemäß Artikel 95 registrierten Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen.
- (4) Die Agentur arbeitet gemeinsam mit den Mitgliedstaaten und der Kommission funktionale Leistungsbeschreibungen, einschließlich des Formats für die elektronische Datenübermittlung, für die Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank aus.
- (5) Die Agentur sorgt dafür, dass die an die Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank übermittelten Informationen so zusammengestellt werden, dass sie zugänglich sind, und dass die Informationen gemeinsam genutzt werden.
- (6) Die zuständigen Behörden haben uneingeschränkten Zugang zu der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank.
- (7) Die Öffentlichkeit erhält Zugang zu den Informationen in der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank, kann jedoch keine Änderungen daran vornehmen.

Artikel 92

Anträge auf Änderung einer Herstellungserlaubnis

- (1) Beantragt ein Inhaber einer Herstellungserlaubnis eine Änderung dieser Herstellungserlaubnis, muss das Verfahren zur Prüfung des Antrags spätestens 30 Tage nach dessen Eintreffen bei der zuständigen Behörde abgeschlossen sein. Diese Frist kann in begründeten Fällen — beispielsweise, wenn eine Inspektion erforderlich ist — von der zuständigen Behörde auf 90 Tage verlängert werden.
- (2) Der Antrag gemäß Absatz 1 enthält eine Beschreibung der gewünschten Änderung.
- (3) Innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist kann die zuständige Behörde vom Inhaber der Herstellungserlaubnis verlangen, dass er innerhalb einer bestimmten Frist zusätzliche Informationen bereitstellt, und beschließen, eine Inspektion vorzunehmen. Das Verfahren wird so lange ausgesetzt, bis diese zusätzlichen Informationen vorgelegt wurden.
- (4) Die zuständige Behörde prüft den in Absatz 1 genannten Antrag, teilt dem Inhaber der Herstellungserlaubnis das Ergebnis der Bewertung mit, ändert gegebenenfalls die Herstellungserlaubnis und aktualisiert gegebenenfalls die Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank.

▼B*Artikel 93***Pflichten des Inhabers einer Herstellungserlaubnis**

- (1) Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis
 - a) verfügt über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Untersuchungseinrichtungen für die in der Herstellungserlaubnis genannten Tätigkeiten,
 - b) verfügt über mindestens eine sachkundige Person gemäß Artikel 97 und trägt dafür Sorge, dass die sachkundige Person die Bestimmungen jenes Artikels beachtet,
 - c) ermöglicht der in Artikel 97 genannten sachkundigen Person die Erfüllung ihrer Aufgaben, gewährt ihr insbesondere Zugang zu allen erforderlichen Unterlagen und Betriebsräumen und stellt ihr alle erforderlichen technischen Ausrüstungen und Prüfeinrichtungen zur Verfügung,
 - d) teilt der zuständigen Behörde eine Ersetzung der in Artikel 97 genannten sachkundigen Person mindestens 30 Tage im Voraus oder — sollte das nicht möglich sein, weil die Ersetzung unerwartet kommt — umgehend mit,
 - e) verfügt über das Personal, das den in dem betreffenden Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen an Herstellung und Kontrollen entspricht,
 - f) macht die Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde zugänglich,
 - g) führt gemäß Artikel 96 genau über sämtliche Tierarzneimittel, die der Inhaber einer Herstellungserlaubnis liefert, Buch und bewahrt Proben einer jeden Charge auf,
 - h) liefert Tierarzneimittel nur an Großhändler für Tierarzneimittel,
 - i) unterrichtet die zuständige Behörde und den Zulassungsinhaber sofort, wenn der Inhaber einer Herstellungserlaubnis Kenntnis davon erhält, dass Tierarzneimittel, für die seine Herstellungserlaubnis gilt, tatsächlich oder mutmaßlich gefälscht sind, unabhängig davon, ob diese Tierarzneimittel über die legale Lieferkette oder illegal, auch durch illegalen Verkauf über die Dienste der Informationsgesellschaft, vertrieben wurden,
 - j) hält sich an die gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel und verwendet als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe, die gemäß der guten Herstellungspraxis hergestellt und gemäß der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe vertrieben wurden,
 - k) überprüft, dass jeder Hersteller, jeder Händler und jeder Importeur innerhalb der Union, von dem der Inhaber einer Herstellungserlaubnis Wirkstoffe bezieht, gemäß Artikel 95 bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats registriert ist, in dem der Hersteller, der Händler bzw. der Importeur niedergelassen ist,
 - l) führt Prüfungen auf der Grundlage einer Risikobewertung der Hersteller, Händler oder Importeure durch, von denen der Inhaber einer Herstellungserlaubnis Wirkstoffe bezieht.

▼B

(2) Die Kommission erlässt im Wege von Durchführungsrechtsakten Vorschriften für die unter Absatz 1 Buchstabe j des vorliegenden Artikels genannte gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel und für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe dienen. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

*Artikel 94***Zertifikate über die gute Herstellungspraxis**

(1) Spätestens 90 Tage nach der Inspektion stellt die zuständige Behörde ein Zertifikat über die gute Herstellungspraxis für die jeweilige Produktionsstätte aus, wenn die Inspektion ergibt, dass der betreffende Hersteller die Anforderungen der vorliegenden Verordnung und des in Artikel 93 Absatz 2 genannten Durchführungsrechtsakts erfüllt.

(2) Stellt sich bei der Inspektion nach Absatz 1 des vorliegenden Artikels heraus, dass sich der Hersteller nicht an die gute Herstellungspraxis hält, so wird diese Information in der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank gemäß Artikel 91 registriert.

(3) Die sich aus der Inspektion bei einem Hersteller ergebenden Schlussfolgerungen sind in der gesamten Union gültig.

(4) Unbeschadet etwaiger Abkommen zwischen der Union und einem Drittland kann eine zuständige Behörde, die Kommission oder die Agentur einen in einem Drittland niedergelassenen Hersteller auffordern, sich einer Inspektion nach Absatz 1 zu unterziehen.

(5) Importeure von Tierarzneimitteln müssen sicherstellen, dass der in einem Drittland niedergelassene Hersteller ein von einer zuständigen Behörde ausgestelltes Zertifikat über die gute Herstellungspraxis — oder eine gleichwertige Bestätigung, falls das Drittland Vertragspartner eines zwischen der Union und dem Drittland geschlossenen Abkommens ist — besitzt, bevor diese Produkte in die Union eingeführt werden.

*Artikel 95***In der Union niedergelassene Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen**

(1) In der Union niedergelassene Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, müssen ihre Tätigkeit bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem sie niedergelassen sind, registrieren und sich an die gute Herstellungspraxis bzw. an die gute Vertriebspraxis halten.

(2) Das Formblatt für die Registrierung der Tätigkeit bei der zuständigen Behörde muss mindestens folgende Angaben enthalten:

- a) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung,
- b) Wirkstoffe, die eingeführt, hergestellt oder vertrieben werden sollen,
- c) Angaben zu den Betriebsräumen und der technischen Ausrüstung.

▼B

- (3) Die in Absatz 1 genannten Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen reichen das Registrierungsformblatt spätestens 60 Tage vor der beabsichtigten Aufnahme ihrer Tätigkeit ein. Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen, die ihre Geschäftstätigkeit vor dem 28. Januar 2022 aufgenommen haben, reichen das Registrierungsformblatt spätestens bis 29. März 2022 bei der zuständigen Behörde ein.
- (4) Die zuständige Behörde kann aufgrund einer Risikobewertung entscheiden, eine Inspektion vorzunehmen. Kündigt die zuständige Behörde binnen 60 Tagen nach Eingang des Registrierungsformblatts eine Inspektion an, so darf die Tätigkeit nicht aufgenommen werden, bevor die zuständige Behörde die Erlaubnis dafür erteilt hat. In diesem Fall nimmt die zuständige Behörde die Inspektion vor und teilt den in Absatz 1 genannten Importeuren, Herstellern und Händlern von Wirkstoffen die Ergebnisse der Inspektion binnen 60 Tagen nach der Ankündigung der beabsichtigten Inspektion mit. Kündigt die zuständige Behörde binnen 60 Tagen nach Eingang des Registrierungsformblatts keine Inspektion an, so darf die Tätigkeit aufgenommen werden.
- (5) Die in Absatz 1 genannten Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen reichen bei der zuständigen Behörde jährlich die Änderungen der Angaben im Registrierungsformblatt ein. Änderungen, die sich auf die Qualität oder Unbedenklichkeit der hergestellten, eingeführten oder vertriebenen Wirkstoffe auswirken könnten, müssen sofort gemeldet werden.
- (6) Die zuständigen Behörden geben die gemäß Absatz 2 des vorliegenden Artikels und gemäß Artikel 132 gemachten Angaben in die in Artikel 91 genannte Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank ein.
- (7) Dieser Artikel gilt unbeschadet des Artikels 94.
- (8) Die Kommission erlässt im Wege von Durchführungsrechtsakten Vorschriften für die gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

*Artikel 96***Buchführung**

- (1) Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis erfasst folgende Angaben für jedes Tierarzneimittel, das er liefert:
- a) Zeitpunkt der Transaktion,
 - b) Bezeichnung des Tierarzneimittels und gegebenenfalls Zulassungsnummer, Darreichungsform und Stärke,
 - c) gelieferte Menge,
 - d) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Empfängers,
 - e) Chargenbezeichnung,
 - f) Verfallsdatum.

▼B

(2) Die Aufzeichnungen gemäß Absatz 1 sind den zuständigen Behörden ein Jahr lang nach dem Verfallsdatum der Charge oder mindestens fünf Jahre nach der Erfassung zur Kontrolle zur Verfügung zu halten, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

*Artikel 97***Für die Herstellung und die Chargenfreigabe verantwortliche sachkundige Person**

(1) Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis verfügt ständig über mindestens eine sachkundige Person, welche die in diesem Artikel genannten Voraussetzungen erfüllt und insbesondere für die in diesem Artikel genannten Tätigkeiten verantwortlich ist.

(2) Die sachkundige Person gemäß Absatz 1 ist im Besitz eines Hochschulabschlusses in einem oder mehreren der folgenden wissenschaftlichen Fächer: Pharmazie, Humanmedizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie oder Biologie.

(3) Die sachkundige Person gemäß Absatz 1 muss eine mindestens zweijährige Tätigkeit in einem oder mehreren Unternehmen ausgeübt haben, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, auf dem Gebiet der Qualitätssicherung von Arzneimitteln, der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse von Wirkstoffen sowie der Versuche und Prüfungen, die zum Nachweis der Qualität von Tierarzneimitteln erforderlich sind.

Die in Unterabsatz 1 vorgeschriebene Dauer der Tätigkeit kann um ein Jahr herabgesetzt werden, wenn der Studiengang mindestens fünf Jahre umfasst, und um eineinhalb Jahre, wenn der Studiengang mindestens sechs Jahre umfasst.

(4) Ist der Inhaber der Herstellungserlaubnis eine natürliche Person, so kann er die Tätigkeiten gemäß Absatz 1 in eigener Verantwortung ausüben, wenn er die Voraussetzungen der Absätze 2 und 3 erfüllt.

(5) Die zuständige Behörde kann geeignete administrative Abläufe festlegen, um zu überprüfen, ob die in Absatz 1 genannte sachkundige Person die Voraussetzungen der Absätze 2 und 3 erfüllt.

(6) Die sachkundige Person gemäß Absatz 1 gewährleistet, dass jede Charge der Tierarzneimittel gemäß der guten Herstellungspraxis hergestellt und in Übereinstimmung mit den Bedingungen der Zulassung geprüft wird. Die sachkundige Person verfasst darüber einen Prüfbericht. Die Prüfberichte sind in der gesamten Union gültig.

(7) Wenn Tierarzneimittel eingeführt werden, gewährleistet die sachkundige Person gemäß Absatz 1, dass bei jeder eingeführten Produktionscharge in der Union eine vollumfängliche qualitative und eine quantitative Analyse mindestens aller Wirkstoffe und alle anderen Prüfungen durchgeführt wurden, die für die Gewährleistung der Qualität der Tierarzneimittel gemäß den Anforderungen der Zulassung erforderlich sind, und dass die hergestellte Charge der guten Herstellungspraxis entspricht.

▼B

(8) Die sachkundige Person gemäß Absatz 1 führt Buch über jede freigegebene Produktionscharge. Diese Aufzeichnungen werden bei neuen Vorgängen aktualisiert und müssen der zuständigen Behörde ein Jahr lang nach dem Verfallsdatum der Charge oder mindestens fünf Jahre nach der Erfassung zur Verfügung stehen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

(9) Für in der Union hergestellte, in ein Drittland ausgeführte und anschließend in die Union wiedereingeführte Tierarzneimittel gilt Absatz 6.

(10) Bei Tierarzneimitteln, die aus Drittländern eingeführt werden, mit denen die Union Vereinbarungen über die Anwendung von Standards der guten Herstellungspraxis getroffen hat, die denen gemäß Artikel 93 Absatz 2 mindestens gleichwertig sind, und bei denen im ausführenden Land nachweislich die Prüfungen gemäß Absatz 6 des vorliegenden Artikels durchgeführt wurden, kann die sachkundige Person den Prüfbericht nach Absatz 6 des vorliegenden Artikels ohne die nach Absatz 7 des vorliegenden Artikels erforderlichen Prüfungen verfassen, vorbehaltlich eines anderslautenden Beschlusses der zuständigen Behörde des einführenden Mitgliedstaats.

*Artikel 98***Zertifikate für Tierarzneimittel**

(1) Auf Ersuchen eines Herstellers oder Ausführers von Tierarzneimitteln oder der Behörden eines einführenden Drittlandes bescheinigt die zuständige Behörde oder die Agentur, dass

- a) der Hersteller über eine Herstellungserlaubnis verfügt,
- b) ein Zertifikat über die gute Herstellungspraxis gemäß Artikel 94 besitzt oder
- c) für das betreffende Tierarzneimittel eine Zulassung in dem betreffenden Mitgliedstaat oder, im Falle eines an die Agentur gerichteten Ersuchens, eine zentralisierte Zulassung erteilt wurde.

(2) Bei der Ausstellung solcher Zertifikate berücksichtigt die zuständige Behörde bzw. die Agentur die geltenden administrativen Vorschriften für Inhalt und Form derartiger Zertifikate.

*KAPITEL VII***ABGABE UND ANWENDUNG**

Abschnitt 1

Großhandelsvertrieb*Artikel 99***Großhandelsvertriebserlaubnis**

(1) Der Großhandel mit Tierarzneimitteln darf nur mit einer Großhandelsvertriebserlaubnis betrieben werden.

(2) Die Inhaber einer Großhandelsvertriebserlaubnis müssen in der Union niedergelassen sein.

▼B

- (3) Eine Großhandelsvertriebserlaubnis ist in der gesamten Union gültig.
- (4) Die Mitgliedstaaten können beschließen, dass die Abgabe kleiner Mengen von Tierarzneimitteln zwischen zwei Einzelhändlern in ein und demselben Mitgliedstaat nicht an die Voraussetzung, eine Großhandelsvertriebserlaubnis zu besitzen, gebunden ist.
- (5) Abweichend von Absatz 1 ist der Inhaber einer Herstellungserlaubnis nicht verpflichtet, für die betreffenden Tierarzneimittel eine Großhandelsvertriebserlaubnis zu besitzen.
- (6) Die Kommission erlässt im Wege von Durchführungsrechtsakten Vorschriften für die gute Vertriebspraxis für Tierarzneimittel. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

*Artikel 100***Antragstellung und Verfahren für eine Großhandelsvertriebserlaubnis**

- (1) Ein Antrag auf eine Großhandelsvertriebserlaubnis wird bei der zuständigen Behörde in dem Mitgliedstaat gestellt, in dem der Betrieb oder die Betriebe des Großhändlers ansässig sind.
- (2) Der Antragsteller muss in seinem Antrag nachweisen, dass die folgenden Anforderungen erfüllt werden:
- a) Der Antragsteller verfügt über fachlich kompetentes Personal und insbesondere mindestens eine Person, die als verantwortliche Person benannt wird und die die Voraussetzungen nach nationalem Recht erfüllt.
 - b) Der Antragsteller verfügt über geeignete und ausreichende Betriebsräume, die den gesetzlichen Anforderungen genügen, die der jeweilige Mitgliedstaat zur Aufbewahrung der Tierarzneimittel und ihrer Handhabung vorsieht.
 - c) Der Antragsteller verfügt über einen Plan, mit dem er eine Rücknahme oder einen Rückruf vom Markt wirksam sicherstellt, die oder der von den zuständigen Behörden oder der Kommission angeordnet wurde oder zusammen mit dem Hersteller oder dem Inhaber der Zulassung für das betreffende Tierarzneimittel durchgeführt wird.
 - d) Der Antragsteller hat ein geeignetes Buchführungssystem eingerichtet, mit dem die Einhaltung der Anforderungen nach Artikel 101 sichergestellt ist.
 - e) Der Antragsteller erklärt, dass er die Anforderungen nach Artikel 101 erfüllt.
- (3) Die Mitgliedstaaten legen die Verfahren für die Erteilung, die Verweigerung, die Aussetzung bzw. das Ruhen, den Rückruf oder die Änderung einer Großhandelsvertriebserlaubnis fest.
- (4) Die Verfahren gemäß Absatz 3 dürfen nicht länger als 90 Tage ab, soweit zutreffend, dem Eingang eines Antrags nach nationalem Recht bei der zuständigen Behörde dauern.
- (5) Die zuständige Behörde:
- a) unterrichtet den Antragsteller über das Ergebnis der Bewertung,

▼B

- b) erteilt, verweigert oder ändert die Großhandelsvertriebslaubnis und
- c) speichert die die Erlaubnis betreffenden Informationen in der in Artikel 91 genannten Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank.

*Artikel 101***Pflichten der Großhändler**

- (1) Großhändler dürfen Tierarzneimittel nur bei Inhabern einer Herstellungserlaubnis oder von anderen Inhabern einer Großhandelsvertriebslaubnis beziehen.
- (2) Ein Großhändler darf Tierarzneimittel nur an Personen, die nach Artikel 103 Absatz 1 zum Einzelhandel in einem Mitgliedstaat berechtigt sind, an andere Großhändler für Tierarzneimittel und an nach nationalem Recht berechnigte andere Personen oder Unternehmen liefern.
- (3) Der Inhaber einer Großhandelsvertriebserlaubnis muss ständig über die Dienste mindestens einer für den Großhandel verantwortlichen Person verfügen.
- (4) Die Großhändler stellen im Rahmen ihrer Zuständigkeiten eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung von Tierarzneimitteln für die Personen sicher, die nach Artikel 103 Absatz 1 zur Bereitstellung berechnigt sind, sodass der Bedarf im Bereich der Tiergesundheit in dem jeweiligen Mitgliedstaat gedeckt ist.
- (5) Ein Großhändler muss sich an die gute Vertriebspraxis für Tierarzneimittel nach Artikel 99 Absatz 6 halten.
- (6) Die Großhändler unterrichten umgehend die zuständige Behörde und gegebenenfalls den Zulassungsinhaber, wenn ihnen Tierarzneimittel geliefert oder angeboten werden, die sie als gefälscht oder mutmaßlich gefälscht erkennen.
- (7) Ein Großhändler sorgt für eine detaillierte Buchführung und erfasst zu jeder Transaktion mindestens folgende Angaben:
 - a) Zeitpunkt der Transaktion,
 - b) Name des Tierarzneimittels sowie gegebenenfalls seine Darreichungsform bzw. Stärke,
 - c) Chargenbezeichnung,
 - d) Verfallsdatum des Tierarzneimittels,
 - e) eingegangene bzw. gelieferte Menge mit Angabe der Packungsgröße und der Anzahl der Packungen,

▼B

f) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Lieferanten beim Kauf bzw. des Empfängers beim Verkauf.

(8) Mindestens einmal jährlich nimmt der Inhaber einer Großhandelsvertriebserlaubnis eine gründliche Inventur seines Bestands vor und gleicht die verbuchten Ein- und Ausgänge von Tierarzneimitteln mit dem aktuellen Lagerbestand ab. Jede Abweichung wird festgehalten. Die Aufzeichnungen sind den zuständigen Behörden fünf Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

*Artikel 102***Parallelhandel mit Tierarzneimitteln**

(1) Für den Zweck des Parallelhandels mit Tierarzneimitteln stellt der Großhändler sicher, dass das Tierarzneimittel, das er aus einem Mitgliedstaat (im Folgenden „Bezugsmitgliedstaat“) beziehen und in einem anderen Mitgliedstaat (im Folgenden „Bestimmungsmitgliedstaat“) vertreiben möchte, die gleiche Herkunft hat wie das Tierarzneimittel, das in dem Bestimmungsmitgliedstaat bereits zugelassen ist. Tierarzneimittel haben die gleiche Herkunft, wenn sie alle folgenden Bedingungen erfüllen:

- a) sie weisen dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung ihrer Wirkstoffe und Hilfsstoffe auf,
- b) sie weisen dieselbe Darreichungsform auf,
- c) sie weisen dieselben klinischen Angaben und gegebenenfalls dieselbe Wartezeit auf, und
- d) sie wurden von demselben Hersteller oder von einem anderen Hersteller unter Lizenz gemäß derselben Formulierung erzeugt.

(2) Das aus einem Bezugsmitgliedstaat bezogene Tierarzneimittel entspricht den Kennzeichnungs- und Sprachanforderungen des Bestimmungsmitgliedstaats.

(3) Die zuständigen Behörden legen administrative Abläufe für den Parallelhandel mit Tierarzneimitteln und administrative Abläufe für die Genehmigung eines Antrags auf Parallelhandel mit Tierarzneimitteln fest.

(4) Die zuständigen Behörden des Bestimmungsmitgliedstaats machen der Öffentlichkeit in der Produktdatenbank gemäß Artikel 55 ein Verzeichnis der Tierarzneimittel, die in diesem Mitgliedstaat parallel gehandelt werden, zugänglich.

(5) Ein Großhändler, der nicht gleichzeitig der Zulassungsinhaber ist, benachrichtigt den Zulassungsinhaber und die zuständige Behörde des Bezugsmitgliedstaats über seine Absicht, mit dem Tierarzneimittel in einem Bestimmungsmitgliedstaat parallel zu handeln.

(6) Jeder Großhändler, der beabsichtigt, mit einem Tierarzneimittel in einem Bestimmungsmitgliedstaat parallel zu handeln, erfüllt zumindest folgende Verpflichtungen:

- a) Er reicht eine Erklärung bei der zuständigen Behörde im Bestimmungsmitgliedstaat ein und ergreift angemessene Maßnahmen, um sicherzustellen, dass er von dem Großhändler im Bezugsmitgliedstaat über etwaige Probleme im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz in Kenntnis gesetzt wird,

▼B

- b) Er benachrichtigt den Zulassungsinhaber im Bestimmungsmitgliedstaat über das Tierarzneimittel, das aus dem Bezugsmitgliedstaat bezogen und im Bestimmungsmitgliedstaat vermarktet werden soll, mindestens einen Monat bevor er den Antrag auf Parallelhandel mit diesem Tierarzneimittel bei der zuständigen Behörde einreicht,
- c) Er reicht eine schriftliche Erklärung bei der zuständigen Behörde des Bestimmungsmitgliedstaats darüber ein, dass der Zulassungsinhaber im Bestimmungsmitgliedstaat gemäß Buchstabe b benachrichtigt wurde, wobei eine Kopie dieser Benachrichtigung beizulegen ist.
- d) Er handelt nicht mit einem Tierarzneimittel, das im Bezugsmitgliedstaat oder im Bestimmungsmitgliedstaat aus Gründen vom Markt genommen wurde, die mit seiner Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit in Verbindung stehen;
- e) Er sammelt Informationen über unerwünschte Ereignisse und berichtet diese dem Zulassungsinhaber des parallel gehandelten Tierarzneimittels.

(7) Zu allen Tierarzneimitteln werden folgende Angaben dem in Absatz 4 genannten Verzeichnis beigefügt:

- a) Bezeichnung der Tierarzneimittel,
- b) Wirkstoffe,
- c) Darreichungsformen,
- d) Einstufung des Tierarzneimittels im Bestimmungsmitgliedstaat,
- e) Zulassungsnummer des Tierarzneimittels im Bezugsmitgliedstaat,
- f) Zulassungsnummer des Tierarzneimittels im Bestimmungsmitgliedstaat,
- g) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Großhändlers im Bezugsmitgliedstaat sowie Name und Adresse des Großhändlers im Bestimmungsmitgliedstaat.

(8) Dieser Artikel gilt nicht für Tierarzneimittel, für die das zentralisierte Zulassungsverfahren gilt.

Abschnitt 2

Einzelhandel

Artikel 103

Einzelhandel mit Tierarzneimitteln und Buchführung

- (1) Die Bestimmungen über den Einzelhandel mit Tierarzneimitteln werden durch nationales Recht festgelegt, sofern in dieser Verordnung nicht anders bestimmt.
- (2) Unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 99 Absatz 4 dürfen Einzelhändler, die mit Tierarzneimitteln handeln, Tierarzneimittel nur von Inhabern einer Großhandelserlaubnis erhalten.
- (3) Der Einzelhändler führt ausführlich Buch über alle folgenden Informationen zu geschäftlichen Transaktionen mit Tierarzneimitteln, die gemäß Artikel 34 verschreibungspflichtig sind:

▼B

- a) Zeitpunkt der Transaktion,
- b) Name des Tierarzneimittels sowie gegebenenfalls seine Darreichungsform und Stärke,
- c) Chargenbezeichnung,
- d) eingegangene bzw. gelieferte Menge,
- e) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Lieferanten beim Kauf bzw. des Empfängers beim Verkauf,
- f) Name und Kontaktangaben des verschreibenden Tierarztes, gegebenenfalls mit Kopie der tierärztlichen Verschreibung,
- g) Zulassungsnummer.

(4) Die Mitgliedstaaten können, wenn sie es als erforderlich erachten, den Einzelhändlern vorschreiben, über alle geschäftlichen Transaktionen mit Tierarzneimitteln, die keiner tierärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen, ausführlich Buch zu führen.

(5) Mindestens einmal jährlich nimmt der Einzelhändler eine gründliche Inventur seines Bestands vor und gleicht die verbuchten Ein- und Ausgänge von Tierarzneimitteln mit dem aktuellen Lagerbestand ab. Über jede Abweichung wird Buch geführt. Die Ergebnisse der gründlichen Inventur und die Aufzeichnungen gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels sind den zuständigen Behörden gemäß Artikel 123 fünf Jahre zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

(6) Die Mitgliedstaaten können für den Einzelhandel mit Tierarzneimitteln in ihrem Hoheitsgebiet Bedingungen festlegen, die durch Belange des Schutzes der öffentlichen und der Tiergesundheit oder des Umweltschutzes gerechtfertigt sind, sofern diese Bedingungen dem Unionsrecht entsprechen und verhältnismäßig sowie nicht-diskriminierend sind.

*Artikel 104***Einzelhandel mit Tierarzneimitteln im Fernabsatz**

(1) Personen, die gemäß Artikel 103 Absatz 1 der vorliegenden Verordnung mit Tierarzneimitteln handeln dürfen, können diese durch Dienste der Informationsgesellschaft im Sinne der Richtlinie (EU) 2015/1535 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽⁷⁾ in der Union niedergelassenen natürlichen oder juristischen Personen anbieten, sofern diese Tierarzneimittel nicht einer tierärztlichen Verschreibungspflicht gemäß Artikel 34 der vorliegenden Verordnung unterliegen und der vorliegenden Verordnung sowie dem geltenden Recht des Mitgliedstaats, in dem die Tierarzneimittel verkauft werden, entsprechen.

⁽⁷⁾ Richtlinie (EU) 2015/1535 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. September 2015 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der technischen Vorschriften und der Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft (ABl. L 241 vom 17.9.2015, S. 1).

▼B

(2) Abweichend von Absatz 1 des vorliegenden Artikels kann ein Mitgliedstaat Personen, die gemäß Artikel 103 Absatz 1 mit Tierarzneimitteln handeln dürfen, gestatten, Tierarzneimittel, die einer tierärztlichen Verschreibungspflicht gemäß Artikel 34 unterliegen, durch Dienste der Informationsgesellschaft anzubieten, sofern der Mitgliedstaat sichere Strukturen für diesen Handel geschaffen hat. Eine derartige Erlaubnis wird nur Personen erteilt, die im Hoheitsgebiet des jeweiligen Mitgliedstaats niedergelassen sind, und die Belieferung erfolgt ausschließlich innerhalb dieses Mitgliedstaats.

(3) Der Mitgliedstaat im Sinne von Absatz 2 stellt sicher, dass geeignete Maßnahmen getroffen wurden/greifen, damit die Anforderung einer tierärztlichen Verschreibung bei Belieferungen durch Dienste der Informationsgesellschaft erfüllt werden, und setzt die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten in Kenntnis, wenn er von der Ausnahmeregelung gemäß Absatz 2 Gebrauch macht; er arbeitet gegebenenfalls mit der Kommission und den anderen Mitgliedstaaten zusammen, damit diese Form der Belieferung keine unbeabsichtigten Folgen nach sich zieht. Die Mitgliedstaaten erlassen Bestimmungen über angemessene Sanktionen, um sicherzustellen, dass die nationalen Bestimmungen einschließlich der Bestimmungen über den Entzug einer derartigen Erlaubnis eingehalten werden.

(4) Die Personen und Aktivitäten gemäß den Absätzen 1 und 2 des vorliegenden Artikels unterliegen den Kontrollen gemäß Absatz 123 durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Einzelhändler niedergelassen ist.

(5) Zusätzlich zu den in Artikel 6 der Richtlinie 2000/31/EG des Europäischen Parlaments und des Rates⁽⁸⁾ vorgeschriebenen Angaben müssen Einzelhändler, die Tierarzneimittel durch Dienste der Informationsgesellschaft anbieten, mindestens die folgenden Angaben machen:

- a) Kontaktangaben der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Einzelhändler, der die Tierarzneimittel anbietet, niedergelassen ist,
- b) einen Hyperlink zur gemäß Absatz 8 des vorliegenden Artikels eingerichteten Internetseite des Mitgliedstaats der Niederlassung,
- c) das gemäß Absatz 6 des vorliegenden Artikels geschaffene gemeinsame Logo, das deutlich sichtbar auf jeder Seite der Internetseite erscheinen muss, auf der Tierarzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz angeboten werden, und das einen Hyperlink zu dem Eintrag des Einzelhändlers in der Liste der zulässigen Einzelhändler gemäß Absatz 8 Buchstabe c des vorliegenden Artikels enthält.

(6) Die Kommission schafft ein gemeinsames Logo gemäß Absatz 7, das in der gesamten Union erkennbar ist und anhand dessen der Mitgliedstaat ermittelt werden kann, in dem die Person, die das Tierarzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz anbietet, niedergelassen ist. Das Logo ist deutlich sichtbar auf Internetseiten anzuzeigen, auf denen der Öffentlichkeit Tierarzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz angeboten werden.

(7) Die Kommission legt im Wege von Durchführungsrechtsakten die Gestaltung des gemeinsamen Logos gemäß Absatz 6 des vorliegenden Artikels fest. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

⁽⁸⁾ Richtlinie 2000/31/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2000 über bestimmte rechtliche Aspekte der Dienste der Informationsgesellschaft, insbesondere des elektronischen Geschäftsverkehrs, im Binnenmarkt („Richtlinie über den elektronischen Geschäftsverkehr“) (ABl. L 178 vom 17.7.2000, S. 1).

▼B

(8) Jeder Mitgliedstaat richtet eine Internetseite für den Verkauf von Tierarzneimitteln im Fernabsatz ein, die mindestens die folgenden Angaben enthält:

- a) Angaben zum nationalen Recht, das auf das Angebot von Tierarzneimitteln zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft gemäß den Absätzen 1 und 2 anwendbar ist, einschließlich Angaben darüber, dass es Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten bei der Einstufung der angebotenen Tierarzneimittel geben kann,
- b) Angaben zum gemeinsamen Logo,
- c) eine Liste der in dem Mitgliedstaat niedergelassenen Einzelhändler, die gemäß den Absätzen 1 und 2 Tierarzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft anbieten dürfen, sowie die Adresse der Internetseite dieser Einzelhändler.

(9) Die Agentur richtet eine Internetseite ein, die Angaben zum gemeinsamen Logo enthält. Auf der Internetseite der Agentur wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Internetseiten der Mitgliedstaaten Angaben über die Personen enthalten, die in dem entsprechenden Mitgliedstaat Tierarzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft anbieten dürfen.

(10) Die Mitgliedstaaten können aus Gründen des öffentlichen Gesundheitsschutzes gerechtfertigte Bedingungen für den Einzelhandel mit Tierarzneimitteln auf ihrem Hoheitsgebiet aufstellen, die zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft angeboten werden.

(11) Die von den Mitgliedstaaten eingerichteten Internetseiten enthalten einen Hyperlink zu der gemäß Absatz 9 eingerichteten Internetseite der Agentur.

*Artikel 105***Tierärztliche Verschreibungen**

(1) Eine tierärztliche Verschreibung für antimikrobiell wirksame Arzneimittel zur Metaphylaxe wird nur nach der Diagnose einer Infektionskrankheit durch einen Tierarzt ausgestellt.

(2) Der Tierarzt muss in der Lage sein, die tierärztliche Verschreibung von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln insbesondere für Meta- und Prophylaxe zu rechtfertigen.

▼C1

(3) Eine tierärztliche Verschreibung wird erst nach einer klinischen Untersuchung oder einer anderen angemessenen Prüfung des Gesundheitszustands des Tieres oder der Gruppe von Tieren durch einen Tierarzt ausgestellt.

▼B

(4) Abweichend von Artikel 4 Absatz 33 und Absatz 3 des vorliegenden Artikels kann ein Mitgliedstaat erlauben, dass eine tierärztliche Verschreibung von einer Person ausgestellt wird, die kein Tierarzt, jedoch in beruflicher Hinsicht gemäß den zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung geltenden nationalen Bestimmungen zur Ausstellung einer Verschreibung qualifiziert ist. Diese Verschreibungen sind nur in dem betroffenen Mitgliedstaat gültig und dürfen keine Verschreibungen von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln und anderen Tierarzneimitteln enthalten, für die eine Diagnose durch einen Tierarzt erforderlich ist.

Für tierärztliche Verschreibungen, die von einer Person ausgestellt wurden, die kein Tierarzt ist, gelten sinngemäß die Absätze 5, 6, 8, 9 und 11 des vorliegenden Artikels.

▼B

- (5) Eine tierärztliche Verschreibung enthält mindestens die folgenden Elemente:
- a) Identität des behandelten Tieres oder der behandelten Gruppe von Tieren,
 - b) vollständiger Name und Kontaktangaben des Tiereigentümers oder -halters,
 - c) Ausstellungsdatum,
 - d) vollständiger Name und Kontaktangaben des Tierarztes, einschließlich gegebenenfalls seine berufsständische Identifikationsnummer,
 - e) Unterschrift oder gleichwertige elektronische Identifikation des Tierarztes,
 - f) Name des verschriebenen Arzneimittels und seiner Wirkstoffe,
 - g) Darreichungsform und Stärke,
 - h) verschriebene Menge oder Anzahl der Packungen und Packungsgröße,
 - i) Dosierungsschema,
 - j) bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten: Wartezeit, auch wenn dieser Zeitraum gleich Null ist,
 - k) Warnhinweise, die für eine ordnungsgemäße Anwendung erforderlich sind, auch um gegebenenfalls die umsichtige Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen sicherzustellen,
 - l) Erklärung für den Fall, dass ein Arzneimittel gemäß Artikel 112, 113 und 114 verschrieben wird.
 - m) Erklärung für den Fall, dass ein Arzneimittel gemäß Artikel 107 Absätze 3 und 4 verschrieben wird.
- (6) Die Menge der verschriebenen Arzneimittel wird auf die Menge beschränkt, die für die betreffende Behandlung oder Therapie erforderlich ist. Antimikrobiell wirksame Arzneimittel für die Meta- oder Prophylaxe werden nur für einen begrenzten Zeitraum verschrieben, der den Risikozeitraum umfasst.
- (7) Gemäß Absatz 3 ausgestellte tierärztliche Verschreibungen sind in der gesamten Union gültig.
- (8) Die Kommission kann im Wege von Durchführungsrechtsakten ein Musterformular für die Anforderungen gemäß Absatz 5 des vorliegenden Artikels festlegen. Dieses Musterformular wird auch in elektronischer Form zur Verfügung gestellt. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.
- (9) Die Abgabe eines verschriebenen Arzneimittels erfolgt in Übereinstimmung mit dem geltenden nationalen Recht.
- (10) Eine tierärztliche Verschreibung für ein antimikrobiell wirksames Arzneimittel ist nach ihrer Ausstellung fünf Tage lang gültig.
- (11) Die Mitgliedstaaten können zusätzlich zu den in diesem Artikel erwähnten Anforderungen Bestimmungen zur Buchführung durch Tierärzte über die von ihnen ausgestellten tierärztlichen Verschreibungen festlegen.

▼B

(12) Unbeschadet der Bestimmungen von Artikel 34 kann ein Tierarzt ein Tierarzneimittel, das gemäß Artikel 34 als verschreibungspflichtig eingestuft ist, ohne tierärztliche Verschreibung persönlich verabreichen, es sei denn, einschlägige einzelstaatliche Bestimmungen sehen anderes vor; Die tierärztliche Buchführung einer solchen persönlichen Verabreichungen ohne Verschreibung erfolgt gemäß den einschlägigen einzelstaatlichen Bestimmungen.

Abschnitt 3**Anwendung***Artikel 106***Anwendung von Arzneimitteln**

- (1) Tierarzneimittel werden in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen angewendet.
- (2) Die Anwendung von Tierarzneimitteln gemäß diesem Abschnitt erfolgt unbeschadet Artikel 46 und 47 der Verordnung (EU) 2016/429.
- (3) Die Mitgliedstaaten können nach ihrem Ermessen die Verfahren für das Inverkehrbringen der Arzneimittel festlegen, die sie für die Umsetzung der Artikel 110 bis 114 und 116 für erforderlich halten.
- (4) Die Mitgliedstaaten können in begründeten Fällen beschließen, dass ein Tierarzneimittel nur durch einen Tierarzt verabreicht bzw. angewendet werden darf.
- (5) Inaktivierte immunologische Tierarzneimittel gemäß Artikel 2 Absatz 3 werden bei den dort genannten Tieren nur unter außergewöhnlichen Umständen und gemäß einer tierärztlichen Verschreibung angewendet, und wenn kein immunologisches Tierarzneimittel für diese Zielart und dieses Anwendungsgebiet zugelassen ist.
- (6) Gemäß Artikel 147 erlässt die Kommission delegierte Rechtsakte, um diesen Artikel soweit erforderlich zu ergänzen, die Bestimmungen über angemessene Maßnahmen schaffen, mit denen eine wirksame und sichere Anwendung von Tierarzneimitteln sichergestellt werden soll, die für die orale Verabreichung bzw. Anwendung auf anderem Wege denn als Arzneifuttermittel zugelassen und verschrieben wurden, etwa auf dem Wege der Beimischung eines Tierarzneimittels zum Trinkwasser oder der manuellen Beimischung eines Tierarzneimittels zum Futter und der Verabreichung an die der Lebensmittelgewinnung dienenden Tiere durch den Tierhalter; Die Kommission berücksichtigt die wissenschaftlichen Empfehlungen der Agentur, wenn sie diese delegierten Rechtsakte erlässt.

*Artikel 107***Anwendung von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln**

- (1) Antimikrobiell wirksame Arzneimittel dürfen nicht routinemäßig eingesetzt oder angewendet werden, um mangelhafte Hygiene, unzulängliche Haltungsbedingungen oder Pflege oder unzureichende Betriebsführung auszugleichen.
- (2) Antimikrobiell wirksame Arzneimittel werden Tieren nicht verabreicht, um ihr Wachstum zu fördern oder den Ertrag zu erhöhen.

▼B

(3) Antimikrobiell wirksame Arzneimittel werden nur in Ausnahmefällen zur Prophylaxe angewendet und dann einem einzelnen Tier oder einer begrenzten Zahl von Tieren verabreicht, wenn das Risiko einer Infektion oder einer Infektionskrankheit sehr hoch ist und die Folgen wahrscheinlich schwerwiegend sein würden.

In derartigen Fällen werden antibiotisch wirksame Arzneimittel zur Prophylaxe nur einzelnen Tieren und gemäß den in Unterabsatz 1 genannten Bedingungen verabreicht.

(4) Antimikrobiell wirksame Arzneimittel werden nur dann zur Metaphylaxe angewendet, wenn das Risiko der Ausbreitung einer Infektion oder einer Infektionskrankheit in einer Gruppe von Tieren hoch ist und keine angemessenen Alternativen zur Verfügung stehen. Die Mitgliedstaaten können Empfehlungen zu diesen angemessenen Alternativen erstellen und unterstützen aktiv die Entwicklung und Umsetzung von Leitlinien, die das Verständnis der Risikofaktoren im Zusammenhang mit Metaphylaxe fördern und Kriterien für ihre Durchführung vorsehen.

(5) Arzneimittel, die antimikrobielle Wirkstoffe gemäß Artikel 37 Absatz 5 enthalten, werden nicht gemäß den Bestimmungen von Artikel 112, 113 und 114 angewendet.

(6) Die Kommission kann mittels Durchführungsrechtsakten und unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Empfehlungen durch die Agentur ein Verzeichnis antimikrobieller Arzneimittel erstellen, die:

- a) nicht gemäß den Bestimmungen von Artikel 112, 113 und 114 angewendet werden oder
- b) nur unter bestimmten Bedingungen gemäß den Bestimmungen von Artikel 112, 113 und 114 angewendet werden.

Beim Erlass dieser Durchführungsrechtsakte berücksichtigt die Kommission die folgenden Kriterien:

- a) Risiken für die öffentliche oder die Tiergesundheit, wenn das antimikrobiell wirksame Arzneimittel gemäß den Bestimmungen von der Artikel 112, 113 und 114 angewendet wird,
- b) Risiko für die öffentliche oder die Tiergesundheit falls eine antimikrobielle Resistenz entsteht,
- c) Verfügbarkeit anderer Behandlungsverfahren für Tiere,
- d) Verfügbarkeit anderer Behandlungsverfahren mit antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln für Menschen,
- e) Auswirkungen auf Aquakultur und Landwirtschaft, wenn das erkrankte Tier nicht behandelt wird.

Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

(7) Ein Mitgliedstaat kann die Anwendung bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren auf seinem Hoheitsgebiet weiter einschränken oder verbieten, wenn die Verabreichung derartiger antimikrobieller Wirkstoffe einer einzelstaatlichen Strategie zur umsichtigen Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffe zuwiderläuft.

(8) Von Mitgliedstaaten gemäß Absatz 7 durchgeführte Maßnahmen sind verhältnismäßig und gerechtfertigt.

(9) Die Mitgliedstaaten setzen die Kommission von allen Maßnahmen, die auf der Grundlage von Absatz 7 ergriffen werden, in Kenntnis.

▼B*Artikel 108***Buchführung durch Eigentümer und Halter von der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren**

(1) Die Eigentümer bzw. — wenn die Tiere nicht von den Eigentümern gehalten werden — die Halter von der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren führen Buch über die von ihnen angewendeten Arzneimittel und bewahren gegebenenfalls eine Kopie der tierärztlichen Verschreibungen auf.

(2) Die in Absatz 1 genannten Aufzeichnungen umfassen:

- a) Datum der ersten Verabreichung des Arzneimittels an die Tiere,
- b) Bezeichnung des Arzneimittels,
- c) Menge des verabreichten Arzneimittels,
- d) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Lieferanten,
- e) Beleg für den Erwerb des angewandten Arzneimittels,
- f) Identität des behandelten Tieres oder der behandelten Gruppe von Tieren,
- g) gegebenenfalls Name und Kontaktangaben des verschreibenden Tierarztes.
- h) Wartezeit, auch wenn dieser Zeitraum gleich Null ist,
- i) Behandlungsdauer.

(3) Wenn die Angaben, über die gemäß Absatz 2 des vorliegenden Artikels Buch geführt werden muss, bereits der Kopie einer tierärztlichen Verschreibung, den im landwirtschaftlichen Betrieb geführten Büchern oder im Falle von Equiden dem einzigen, lebenslang gültigen Identifizierungsdokument gemäß Artikel 8 Absatz 4 zu entnehmen sind, muss nicht getrennt über sie Buch geführt werden.

(4) Die Mitgliedstaaten können zusätzliche Bestimmungen für die Buchführung durch Eigentümer und Halter von der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren festlegen.

(5) Diese Angaben sind den zuständigen Behörden gemäß Artikel 123 mindestens fünf Jahre zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

*Artikel 109***Pflicht zur Buchführung in Bezug auf Equiden**

(1) Die Kommission erlässt zur Ergänzung dieser Verordnung delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 147, um den Inhalt und das Format der Angaben festzulegen, die erforderlich sind, um Artikel 112 Absatz 4 und Artikel 115 Absatz 5 anzuwenden, und damit diese Angaben in das einzige, lebenslang gültige Identifizierungsdokument gemäß Artikel 8 Absatz 4 aufgenommen werden können.

(2) Die Kommission erlässt Durchführungsrechtsakte, die Musterformulare zur Aufnahme der Angaben festlegen, die erforderlich sind, um Artikel 112 Absatz 4 und Artikel 115 Absatz 5 anzuwenden, und damit die Angaben in das einzige, lebenslang gültige Identifizierungsdokument gemäß Artikel 8 Absatz 4 aufgenommen werden können. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.



Artikel 110

Anwendung immunologischer Tierarzneimittel

(1) Die zuständigen Behörden können in Übereinstimmung mit ihren einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften die Herstellung, die Einfuhr, den Vertrieb, den Besitz, den Verkauf, die Abgabe oder die Anwendung immunologischer Tierarzneimittel in ihrem Hoheitsgebiet oder in Teilen davon untersagen, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- a) Die Verabreichung des Arzneimittels an Tiere kann die Durchführung eines nationalen Programms für die Diagnose, Bekämpfung oder Tilgung einer Tierseuche beeinträchtigen.
- b) Die Verabreichung des Arzneimittels an Tiere kann Schwierigkeiten bereiten bei der Bescheinigung, dass lebende Tiere frei von Krankheiten sind, oder Kontaminationen von Lebensmitteln oder sonstigen von behandelten Tieren gewonnenen Produkten verursachen.
- c) Die Stämme der Krankheitserreger, gegen die das Arzneimittel Immunität erzeugen soll, kommen aufgrund ihrer geographischen Verbreitung in dem fraglichen Gebiet praktisch nicht vor.

(2) Abweichend von Artikel 106 Absatz 1 der vorliegenden Verordnung und wenn ein Tierarzneimittel gemäß Artikel 116 der vorliegenden Verordnung nicht vorhanden ist, kann eine zuständige Behörde im Falle des Ausbruchs einer in Artikel 5 der Verordnung (EU) 2016/429 genannten Krankheit oder einer neu auftretenden Krankheit gemäß Artikel 6 jener Verordnung die Anwendung eines in der Union nicht zugelassenen immunologischen Tierarzneimittels gestatten.

(3) Abweichend von Artikel 106 Absatz 1 der vorliegenden Verordnung kann eine zuständige Behörde im Interesse der Tiergesundheit, des Tierschutzes und der öffentlichen Gesundheit die Anwendung eines in der Union nicht zugelassenen immunologischen Tierarzneimittels in Einzelfällen gestatten, wenn ein immunologisches Tierarzneimittel in der Union zugelassen wurde, hier aber nicht länger für eine nicht in Artikel 5 oder 6 der Verordnung (EU) 2016/429 genannte Krankheit, die bereits in der Union aufgetreten ist, erhältlich ist.

(4) Die zuständigen Behörden setzen die Kommission unverzüglich von der Anwendung der Absätze 1, 2 und 3 in Kenntnis und übermitteln ihr Angaben über die bei der Anwendung dieser Absätze festgelegten Bedingungen.

(5) Soll ein Tier in einen Drittstaat ausgeführt werden und unterliegt es dabei in diesem Drittstaat besonderen zwingenden Gesundheitsvorschriften, so kann eine zuständige Behörde die Anwendung eines immunologischen Tierarzneimittels, für das in dem betroffenen Mitgliedstaat keine Zulassung besteht, das jedoch nach den Rechtsvorschriften des Drittstaats, in das das Tier ausgeführt wird, zugelassen ist, für dieses bestimmte Tier gestatten.

Artikel 111

Anwendung von Tierarzneimitteln durch in anderen Mitgliedstaaten tätige Tierärzte

(1) Ein Tierarzt, der in einem anderen Mitgliedstaat tätig ist als in dem, in dem er niedergelassen ist (im Folgenden „Gastgebermitgliedstaat“), darf Tierarzneimittel, die in dem Gastgebermitgliedstaat nicht für von dem Tierarzt betreute Tiere oder Gruppen von Tieren zugelassen

▼B

sind, in der erforderlichen Menge besitzen, die nicht über die Menge hinausgeht, die für die vom Tierarzt verschriebene Behandlung erforderlich ist, und Tiere mit ihnen behandeln, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- a) Die Zulassung für das Tierarzneimittel, das den Tieren verabreicht werden soll, wurde von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats, in dem der Tierarzt niedergelassen ist, oder von der Kommission erteilt.
- b) Der Tierarzt befördert die fraglichen Tierarzneimittel in ihrer Originalverpackung.
- c) Der Tierarzt hält sich an die in dem Gastgebermitgliedstaat anerkannte gute tierärztliche Praxis.
- d) Der Tierarzt stellt die auf der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage des angewendeten Tierarzneimittels genannte Wartezeit fest.
- e) Der Tierarzt verkauft Tierarzneimittel nur an Eigentümer oder Halter von Tieren, die in dem Gastgebermitgliedstaat behandelt werden, wenn dies nach den Vorschriften dieses Mitgliedstaats erlaubt ist.

(2) Absatz 1 gilt nicht für immunologische Tierarzneimittel außer für Toxine und Seren.

Artikel 112

In den Zulassungsbedingungen nicht genannte Anwendung von Arzneimitteln bei nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten

(1) Abweichend von Artikel 106 Absatz 1 und für den Fall, dass es in einem Mitgliedstaat für ein Anwendungsgebiet für eine nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tierart kein zugelassenes Tierarzneimittel gibt, kann der verantwortliche Tierarzt, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise das betreffende Tier mit folgenden Arzneimitteln behandeln:

- a) mit einem gemäß dieser Verordnung in dem betroffenen Mitgliedstaat oder einem anderen Mitgliedstaat für die Anwendung bei derselben Tierart oder einer anderen Tierart für dasselbe Anwendungsgebiet oder für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassenen Tierarzneimittel,
- b) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Humanarzneimittel, das gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen ist,
- c) wenn kein Arzneimittel gemäß Buchstabe a oder b dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Tierarzneimittel, das fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.

▼B

- (2) Außer für immunologische Tierarzneimittel gilt, dass der verantwortliche Tierarzt in direkter Eigenverantwortung und insbesondere zur Vermeidung unzumutbaren Leidens ein nicht der Lebensmittelgewinnung dienendes Tier ausnahmsweise mit einem Tierarzneimittel behandeln kann, das in einem Drittstaat für diese Tierart und das fragliche Anwendungsgebiet zugelassen ist, wenn kein Arzneimittel gemäß Absatz 1 zur Verfügung steht.
- (3) Der Tierarzt kann das Arzneimittel persönlich verabreichen oder es gemäß einzelstaatlicher Bestimmungen von einem Dritten unter seiner Verantwortung verabreichen lassen.
- (4) Dieser Artikel gilt auch für die Behandlung von Equiden durch einen Tierarzt, sofern diese in dem einzigen, lebenslang gültigen Identifizierungsdokument gemäß Artikel 8 Absatz 4 als nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt deklariert sind.
- (5) Dieser Artikel gilt ebenfalls, wenn ein zugelassenes Tierarzneimittel in dem betroffenen Mitgliedstaat nicht zur Verfügung steht.

*Artikel 113***In den Zulassungsbedingungen nicht genannte Anwendung von Arzneimitteln bei der Lebensmittelgewinnung dienenden landlebenden Tierarten**

- (1) Abweichend von Artikel 106 Absatz 1 und für den Fall, dass es in einem Mitgliedstaat für ein Anwendungsgebiet für eine der Lebensmittelgewinnung dienende landlebende Tierart kein zugelassenes Tierarzneimittel gibt, kann der verantwortliche Tierarzt, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise das betreffende Tier mit dem folgenden Arzneimittel behandeln:
- a) mit einem gemäß dieser Verordnung in dem betroffenen Mitgliedstaat oder einem anderen Mitgliedstaat für die Anwendung bei derselben oder bei einer anderen der Lebensmittelgewinnung dienenden landlebenden Tierart für dasselbe Anwendungsgebiet oder für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassenen Tierarzneimittel,
 - b) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem gemäß dieser Verordnung in dem betroffenen Mitgliedstaat für die Anwendung bei einer nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierart für dasselbe Anwendungsgebiet zugelassenen Tierarzneimittel;
 - c) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a oder b dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Humanarzneimittel, das gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen ist, oder
 - d) wenn kein Arzneimittel gemäß Buchstabe a, b oder c dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Tierarzneimittel, das fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.
- (2) Außer für immunologische Tierarzneimittel gilt, dass der verantwortliche Tierarzt in direkter Eigenverantwortung und insbesondere zur Vermeidung unzumutbaren Leidens der Lebensmittelgewinnung dienende landlebende Tiere ausnahmsweise mit einem Tierarzneimittel behandeln kann, das in einem Drittstaat für dieselbe Tierart und dasselbe Anwendungsgebiet zugelassen ist, wenn kein Arzneimittel gemäß Absatz 1 zur Verfügung steht.

▼B

(3) Der Tierarzt darf das Arzneimittel persönlich verabreichen oder es gemäß den einzelstaatlichen Bestimmungen von einem Dritten unter seiner Verantwortung verabreichen lassen.

(4) Pharmakologisch wirksame Stoffe, die in gemäß Absatz 1 und 2 des vorliegenden Artikels angewendeten Arzneimitteln enthalten sind, müssen gemäß Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und den auf ihrer Grundlage erlassenen Rechtsakten zulässig sein.

(5) Dieser Artikel gilt ebenfalls, wenn ein zugelassenes Tierarzneimittel in dem betroffenen Mitgliedstaat nicht zur Verfügung steht.

*Artikel 114***Anwendung von Arzneimitteln bei der Lebensmittelgewinnung dienenden im Wasser lebenden Tierarten**

(1) Abweichend von Artikel 106 Absatz 1 und für den Fall, dass es in einem Mitgliedstaat für ein Anwendungsgebiet für eine der Lebensmittelgewinnung dienende im Wasser lebende Tierart kein zugelassenes Tierarzneimittel gibt, kann der verantwortliche Tierarzt, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung das betreffende Tier mit dem folgenden Arzneimittel behandeln:

- a) mit einem gemäß dieser Verordnung im betroffenen Mitgliedstaat oder einem anderen Mitgliedstaat für die Anwendung bei derselben oder bei einer anderen der Lebensmittelgewinnung dienenden Art von Wassertieren für dasselbe Anwendungsgebiet oder für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassenen Tierarzneimitteln,
- b) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem gemäß dieser Verordnung in dem betroffenen Mitgliedstaat oder in einem anderen Mitgliedstaat für die Anwendung bei einer der Lebensmittelgewinnung dienenden landlebenden Tierart zugelassenen Tierarzneimittel, das einen in dem gemäß Absatz 3 erstellten Verzeichnis aufgeführten Wirkstoff enthält,
- c) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a oder b dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Humanarzneimittel, das gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen ist und das in dem gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels erstellten Verzeichnis aufgeführte Wirkstoffe enthält, oder
- d) wenn kein Arzneimittel gemäß Buchstabe a, b oder c dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Tierarzneimittel, das fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.

(2) Abweichend von Absatz 1 Buchstabe b und c und solange das Verzeichnis gemäß Absatz 3 noch nicht erstellt ist, kann der verantwortliche Tierarzt in direkter Eigenverantwortung und insbesondere zur Vermeidung unzumutbaren Leidens bei der Behandlung von der Lebensmittelgewinnung dienenden im Wasser lebenden Tieren eines bestimmten Bestands ausnahmsweise folgende Arzneimittel anwenden:

- a) ein gemäß dieser Verordnung im betroffenen Mitgliedstaat oder in einem anderen Mitgliedstaat zur Anwendung bei einer der Lebensmittelgewinnung dienenden an Land lebenden Tierart zugelassenes Tierarzneimittel,
- b) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a oder b dieses Absatzes verfügbar ist, ein Humanarzneimittel, das gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen ist.

▼B

(3) Die Kommission legt im Wege von Durchführungsrechtsakten innerhalb von fünf Jahren nach dem 28. Januar 2022 ein Verzeichnis von Wirkstoffen an, die in Tierarzneimitteln, welche in der Union für die Anwendung bei der Lebensmittelgewinnung dienenden an Land lebenden Tierarten zugelassen sind, angewendet werden, und von Wirkstoffen, die in Humanarzneimitteln, die in der Union gemäß Richtlinie 2001/83/EG oder Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen wurden, angewendet werden und bei der Lebensmittelgewinnung dienenden im Wasser lebenden Tierarten gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels angewendet werden können. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

Beim Erlass dieser Durchführungsrechtsakte berücksichtigt die Kommission folgende Kriterien:

- a) Umweltrisiken durch die Behandlung von im Wasser lebenden Tierarten mit diesen Wirkstoffen,
- b) Auswirkungen auf die öffentliche und die Tiergesundheit, wenn die betroffenen im Wasser lebenden Tierarten nicht mit einem antimikrobiellen Arzneimittel gemäß Artikel 107 Absatz 6 behandelt werden können,
- c) Verfügbarkeit oder Nichtverfügbarkeit anderer Arzneimittel, Behandlungsverfahren oder Maßnahmen zur Verhütung oder Behandlung von Krankheiten oder bestimmten Anwendungsgebieten bei der Lebensmittelherzeugung dienenden im Wasser lebenden Tierarten.

(4) Außer für immunologische Tierarzneimittel gilt, dass der verantwortliche Tierarzt in direkter Eigenverantwortung und insbesondere zur Vermeidung unzumutbaren Leidens der Lebensmittelgewinnung dienende im Wasser lebende Tiere ausnahmsweise mit einem Tierarzneimittel behandeln kann, das in einem Drittstaat für diese Tierart und das fragliche Anwendungsgebiet zugelassen ist, wenn kein Arzneimittel gemäß Absatz 1 oder 2 zur Verfügung steht.

(5) Der Tierarzt kann das Arzneimittel persönlich verabreichen oder es gemäß einzelstaatlicher Bestimmungen von einem Dritten unter seiner Verantwortung verabreichen lassen.

(6) Pharmakologisch wirksame Stoffe, die in gemäß Absatz 1, 2 und 4 des vorliegenden Artikels angewendeten Arzneimitteln enthalten sind, müssen gemäß Verordnung (EG) Nr. 470/2009 und den auf ihrer Grundlage erlassenen Rechtsakten zulässig sein.

(7) Dieser Artikel gilt ebenfalls, wenn ein zugelassenes Tierarzneimittel in dem betroffenen Mitgliedstaat nicht zur Verfügung steht.

Artikel 115

Wartezeit für Arzneimittel, die nicht gemäß der Zulassung bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten angewendet werden

(1) Für die Zwecke von Artikel 113 und 114 legt der Tierarzt in Übereinstimmung mit den folgenden Kriterien eine Wartezeit fest, es sei denn, in der Fachinformation eines Arzneimittels für die betreffende Tierart ist eine Wartezeit genannt:

- a) für Fleisch und Nebenerzeugnisse von der Lebensmittelgewinnung dienenden Säugetieren, Geflügel und Zuchtfederwild beträgt die Wartezeit nicht weniger als:

▼B

- i) die längste in der Fachinformation genannte Wartezeit für Fleisch und Nebenerzeugnisse, multipliziert mit dem Faktor 1,5,
 - ii) 28 Tage, wenn das Arzneimittel nicht für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere zugelassen ist,
 - iii) einen Tag, wenn das Arzneimittel eine Wartezeit gleich Null hat und bei einer anderen taxonomischen Familie angewendet wird als die in der Zulassung angegebene Zieltierart,
- b) für Milch von Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist, beträgt die Wartezeit nicht weniger als:
- i) die längste in der Fachinformation genannte Wartezeit für Milch, unabhängig davon, für welche Tierart sie genannt wird, multipliziert mit dem Faktor 1,5,
 - ii) sieben Tage, wenn das Arzneimittel nicht für Tiere zugelassen ist, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist,
 - iii) einen Tag, wenn das Arzneimittel eine Wartezeit gleich Null hat,
- c) für Eier von Tieren, deren Eier für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, beträgt die Wartezeit nicht weniger als:
- i) die längste in der Fachinformation genannte Wartezeit für Eier, unabhängig davon, für welche Tierart sie genannt wird, multipliziert mit dem Faktor 1,5,
 - ii) zehn Tage, wenn das Arzneimittel nicht für Tiere zugelassen ist, deren Eier für den menschlichen Verzehr bestimmt sind,
- d) für im Wasser lebende Tierarten, deren Fleisch zum menschlichen Verzehr bestimmt ist, beträgt die Wartezeit nicht weniger als:
- i) die längste in der Fachinformation genannte Wartezeit, unabhängig davon, für welche Wassertierart sie genannt wird, multipliziert mit dem Faktor 1,5 und ausgedrückt als Gradtagzahl,
 - ii) wenn das Arzneimittel für der Lebensmittelgewinnung dienende landlebende Tierarten zugelassen ist, die längste in der Fachinformation für der Lebensmittelgewinnung dienende landlebende Tierarten genannte Wartezeit, multipliziert mit dem Faktor 50 und ausgedrückt als Gradtagzahl, jedoch nicht länger als 500 Gradtage,
 - iii) 500 Gradtage, wenn das Arzneimittel nicht für der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten zugelassen ist,
 - iv) 25 Gradtage, wenn die längste Wartezeit für eine beliebige Tierart gleich Null ist.

▼B

(2) Wenn das Ergebnis der Berechnung der Wartezeit gemäß Absatz 1 Buchstabe a Gedankenstrich i, Buchstabe b Gedankenstrich i, Buchstabe c Gedankenstrich i und Buchstabe d Spiegelstriche i und ii ein Bruchteil eines Tages ist, wird die Wartezeit auf die nächste Anzahl voller Tage aufgerundet.

(3) Der Kommission erlässt delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 147, um diesen Artikel zu ändern, indem sie die Bestimmungen in dessen Absatz 1 und 4 im Hinblick auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse delegierte Rechtsakte ändert.

(4) Bei Bienen bestimmt der Tierarzt die geeignete Wartezeit von Fall zu Fall nach einer Beurteilung der Verhältnisse in den einzelnen Bienenstöcken und insbesondere des Risikos eines Auftretens von Rückständen im Honig oder in anderen für den menschlichen Verzehr bestimmten Lebensmitteln, die Bienenstöcken entnommen werden.

(5) Abweichend von Artikel 113 Absatz 1 und 4 erstellt die Kommission im Wege von Durchführungsrechtsakten eine Liste von Stoffen, die wesentlich für die Behandlung von Equiden sind oder verglichen mit anderen verfügbaren Behandlungsoptionen für Equiden einen zusätzlichen klinischen Nutzen haben und die für Equiden eine Wartezeit von sechs Monate haben. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

*Artikel 116***Gesundheitslage**

Abweichend von Artikel 106 Absatz 1 kann eine zuständige Behörde in ihrem Hoheitsgebiet die Anwendung eines nicht in diesem Mitgliedstaat zugelassenen Tierarzneimittels genehmigen, wenn die öffentliche oder die Tiergesundheitslage es erfordert und das Tierarzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist.

*Artikel 117***Sammlung und Entsorgung von Abfällen von Tierarzneimitteln**

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete Systeme für die Sammlung und Entsorgung von Abfällen von Tierarzneimitteln eingerichtet sind.

*Artikel 118***In die Union eingeführte Tiere oder Erzeugnisse tierischen Ursprungs**

(1) Artikel 107 Absatz 2 gilt sinngemäß für Unternehmer in Drittstaaten; diese Unternehmer wenden die antimikrobiellen Wirkstoffe gemäß Artikel 37 Absatz 5 nicht an, sofern dies in Bezug auf Tiere oder Erzeugnisse tierischen Ursprungs, die aus diesen Drittstaaten in die Union ausgeführt werden, von Belang ist.

(2) Die Kommission erlässt gemäß Artikel 147 delegierte Rechtsakte, um diesen Artikel um die erforderlichen genauen Bestimmungen zur Anwendung von Absatz 1 des vorliegenden Artikels zu ergänzen.



Abschnitt 4

Werbung

Artikel 119

Werbung für Tierarzneimittel

- (1) Nur Tierarzneimittel, die in einem Mitgliedstaat zugelassen oder registriert sind, können in diesem Mitgliedstaat beworben werden, es sei denn, die zuständige Behörde hat gemäß den einschlägigen einzelstaatlichen Bestimmungen anderes beschlossen.
- (2) In der Werbung für ein Tierarzneimittel ist deutlich zu machen, dass sie darauf abzielt, die Abgabe, den Verkauf, die Verschreibung, den Vertrieb oder die Anwendung des Tierarzneimittels zu fördern.
- (3) Die Werbung darf keine Formulierungen anwenden, die so verstanden werden könnten, dass es sich bei dem Tierarzneimittel um ein Futtermittel oder ein Biozid handelt.
- (4) Die Werbung entspricht der Fachinformation des Tierarzneimittels.
- (5) Die Werbung enthält in keiner Form Angaben, die irreführend sein oder eine fehlerhafte Anwendung des Tierarzneimittels zur Folge haben könnten.
- (6) Die Werbung fördert eine verantwortungsbewusste Anwendung des Tierarzneimittels, indem es objektiv dargestellt wird und keine übertriebenen Behauptungen über seine Eigenschaften gemacht werden.
- (7) Mit der Aussetzung bzw. dem Ruhen einer Zulassung ist jede Werbetätigkeit für das Tierarzneimittel in dem Mitgliedstaat, in dem seine Zulassung aufgehoben ist, während des Zeitraums, in dem die Aussetzung bzw. das Ruhen der Zulassung gilt, einzustellen.
- (8) Tierarzneimittel werden außer in kleine Mengen enthaltenden Mustern nicht zu Werbezwecken vertrieben.
- (9) Antimikrobiell wirksame Tierarzneimittel werden nicht als Muster oder in anderer Form zu Werbezwecken vertrieben.
- (10) Die in Absatz 8 genannten Muster sind entsprechend als Muster gekennzeichnet und werden direkt an Tierärzte oder andere Personen, die solche Tierarzneimittel bei Sponsorenveranstaltungen vertreiben dürfen, oder an Handelsvertreter, die sie im Rahmen ihrer Tätigkeit vertreiben dürfen, abgegeben.

Artikel 120

Werbung für verschreibungspflichtige Tierarzneimittel

- (1) Die Werbung für gemäß Artikel 34 verschreibungspflichtige Tierarzneimittel ist nur dann gestattet, wenn sie ausschließlich an folgende Personen gerichtet ist:
 - a) Tierärzte,
 - b) Personen, die gemäß nationalem Recht Tierarzneimittel abgeben dürfen.

▼B

(2) Abweichend von Absatz 1 dieses Artikels kann ein Mitgliedstaat an professionelle Tierhalter gerichtete Werbung für Tierarzneimittel, die gemäß Artikel 34 verschreibungspflichtig sind, gestatten, sofern folgende Bedingungen erfüllt sind:

- a) die Werbung beschränkt sich auf immunologische Tierarzneimittel,
- b) die Werbung enthält eine ausdrückliche Aufforderung an die professionellen Tierhalter, ihren Tierarzt zu dem fraglichen immunologischen Tierarzneimittel zu Rate zu ziehen.

(3) Unbeschadet der Absätze 1 und 2 ist Werbung für inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die aus pathogenen Organismen und Antigenen, die ihrerseits aus einem oder mehreren, zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden, Tier oder Tieren isoliert werden, hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder von Tieren in derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung von Tieren eines Bestands mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung angewendet werden, verboten.

*Artikel 121***Absatzförderung von Arzneimitteln, die bei Tieren angewendet werden**

(1) Wenn Arzneimittel Personen in absatzfördernder Weise angeboten werden, die sie gemäß dieser Verordnung verschreiben oder abgeben dürfen, dürfen diesen Personen keine Geschenke, geldwerte Vorteile oder Sachleistungen übergeben, angeboten oder versprochen werden, es sei denn, diese sind von geringem Wert und für die Verschreibung oder die Abgabe von Arzneimitteln in der Praxis von Bedeutung.

(2) Personen, die gemäß Absatz 1 Arzneimittel verschreiben oder abgeben dürfen, nehmen keine in Absatz 1 verbotenen Anreize in Anspruch oder in Empfang.

(3) Unbeschadet von Absatz 1 ist eine direkte oder indirekte Bewirtung bei ausschließlich professionell oder wissenschaftlich ausgerichteten Veranstaltungen gestattet. Diese Bewirtung ist stets streng auf den grundlegenden Zweck der Veranstaltung begrenzt.

(4) Die Absätze 1, 2 und 3 lassen die in den Mitgliedstaaten bestehenden Maßnahmen oder Handelspraktiken hinsichtlich der Preise, Gewinnspannen und Rabatte unberührt.

*Artikel 122***Umsetzung der Bestimmungen zur Werbung**

Die Mitgliedstaaten können die von ihnen für die Umsetzung von Artikel 119, 120 und 121 für erforderlich gehaltenen Verfahren festlegen.

*KAPITEL VIII***INSPEKTIONEN UND KONTROLLEN***Artikel 123***Kontrollen**

(1) Die zuständigen Behörden führen Kontrollen bei folgenden Personen durch:

- a) Herstellern und Einführern von Tierarzneimitteln und Wirkstoffen,
- b) Händlern von Wirkstoffen,
- c) Zulassungsinhabern,

▼B

- d) Inhabern einer Großhandelserlaubnis,
 - e) Einzelhändlern,
 - f) Eigentümern und Haltern von der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren,
 - g) Tierärzten,
 - h) Inhabern einer Registrierung für homöopathische Tierarzneimittel,
 - i) Inhabern von in Artikel 5 Absatz 6 genannten Tierarzneimitteln, und
 - j) allen anderen Personen, die nach dieser Verordnung Verpflichtungen haben.
- (2) Die Kontrollen gemäß Absatz 1 werden regelmäßig auf Risikobasis durchgeführt, um zu überprüfen, ob die in Absatz 1 genannten Personen diese Verordnung einhalten.
- (3) Bei der Durchführung der risikobasierten Kontrollen gemäß Absatz 2 berücksichtigen die zuständigen Behörden mindestens
- a) die Risiken im Zusammenhang mit den Tätigkeiten der in Absatz 1 genannten Personen und dem Ort ihrer Tätigkeiten;
 - b) das bisherige Verhalten der in Absatz 1 genannten Personen in Bezug auf die Ergebnisse der bei ihnen durchgeführten Kontrollen und die vorangegangene Einhaltung;
 - c) jeden Hinweis auf einen möglichen Verstoß;
 - d) die möglichen Folgen eines Verstoßes für die öffentliche und die Tiergesundheit, das Wohlergehen von Tieren sowie die Umwelt.
- (4) Kontrollen können auch auf Anfrage der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaats, der Kommission oder der Agentur durchgeführt werden.
- (5) Die Kontrollen werden von Vertretern der zuständigen Behörde durchgeführt.
- (6) Im Rahmen der Kontrollen können Inspektionen durchgeführt werden. Derartige Inspektionen können unangekündigt stattfinden. Bei diesen Inspektionen sind die Vertreter einer zuständigen Behörde zumindest befugt,
- a) die Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Transportmittel, Aufzeichnungen, Dokumente und Systeme im Zusammenhang mit dem Ziel der Inspektion zu inspizieren;
 - b) eine Inspektion vorzunehmen und Proben zu entnehmen für eine unabhängige Untersuchung durch ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor;
 - c) alle von den Vertretern für notwendig erachteten Nachweise zu dokumentieren;
 - d) bei Dritten, die die in dieser Verordnung vorgesehenen Aufgaben mit, für oder im Namen der in Absatz 1 genannten Personen wahrnehmen, dieselben Kontrollen durchzuführen.
- (7) Die Vertreter der zuständigen Behörden führen Aufzeichnungen über jede von ihnen durchgeführte Kontrolle und erstellen erforderlichenfalls einen Bericht. Die in Absatz 1 genannte Person wird von der zuständigen Behörde unverzüglich schriftlich über jeden im Rahmen der Kontrollen festgestellten Verstoß informiert und hat die Möglichkeit, innerhalb einer von der zuständigen Behörde festgelegten Frist dazu Stellung zu nehmen.

▼B

(8) Die zuständigen Behörden sorgen für Verfahren oder Vorkehrungen, um sicherzustellen, dass das Kontrollpersonal frei von Interessenkonflikten ist.

*Artikel 124***Audits der Kommission**

Die Kommission kann Audits der zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten durchführen, um festzustellen, ob die von diesen zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen tatsächlich angemessen sind. Diese Audits werden mit dem entsprechenden Mitgliedstaat abgestimmt und so durchgeführt, dass unnötiger Verwaltungsaufwand vermieden wird.

Nach jedem Audit erstellt die Kommission einen Bericht, der gegebenenfalls Empfehlungen an den entsprechenden Mitgliedstaat enthält. Die Kommission übermittelt den Berichtsentwurf der zuständigen Behörde zur Stellungnahme und berücksichtigt diese bei der Erstellung des Abschlussberichts. Der Abschlussbericht und die Stellungnahme werden von der Kommission veröffentlicht.

*Artikel 125***Eignungszertifikat**

Um die Übereinstimmung der — mit dem Ziel der Erlangung einer Eignungsbescheinigung eingereichten — Daten mit den Monographien des *Europäischen Arzneibuchs* zu überprüfen, kann sich das Organ für Standardisierung der Nomenklatur und der Qualitätsnormen im Sinne des mit dem Beschluss 94/358/EG des Rates⁽⁹⁾ angenommenen Übereinkommens über die Ausarbeitung eines *Europäischen Arzneibuchs* (Europäische Direktion für die Arzneimittelqualität und Gesundheitsfürsorge („EDQM“)) an die Kommission oder die Agentur wenden und um eine Inspektion durch eine zuständige Behörde ersuchen, wenn der betreffende Ausgangsstoff in einer Monographie des *Europäischen Arzneibuchs* aufgeführt wird.

*Artikel 126***Besondere Bestimmungen für Inspektionen zur Pharmakovigilanz**

(1) Die zuständigen Behörden und die Agentur gewährleisten, dass alle Pharmakovigilanz-Stammdokumentationen in der Union regelmäßig kontrolliert werden und dass die Pharmakovigilanz-Systeme korrekt angewendet werden.

(2) Die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme für gemäß Artikel 44 zugelassene Tierarzneimittel werden von der Agentur koordiniert und von den zuständigen Behörden durchgeführt.

(3) Die zuständigen Behörden führen die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme für gemäß Artikel 47, 49, 52 und 53 zugelassene Tierarzneimittel durch.

(4) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen sich die Pharmakovigilanz-Stammdokumentationen befinden, führen die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation durch.

⁽⁹⁾ Beschluss 94/358/EG des Rates vom 16. Juni 1994 zur Annahme des Übereinkommens über die Ausarbeitung eines *Europäischen Arzneibuchs* im Namen der Europäischen Gemeinschaft (ABl. L 158 vom 25.6.1994, S. 17).

▼B

(5) Unbeschadet des Absatzes 4 des vorliegenden Artikels und gemäß Artikel 80 kann eine zuständige Behörde Initiativen zur Arbeitsteilung und zur Übertragung von Zuständigkeiten mit anderen zuständigen Behörden ergreifen, um Mehrfachinspektionen von Pharmakovigilanz-Systemen zu vermeiden.

(6) Die Ergebnisse der Pharmakovigilanz-Inspektionen werden in der Pharmakovigilanz-Datenbank gemäß Artikel 74 erfasst.

*Artikel 127***Nachweis der Produktqualität von Tierarzneimitteln**

(1) Der Zulassungsinhaber erhält die Ergebnisse der Kontrollprüfungen, die gemäß den in der Zulassung festgelegten Methoden bei dem Tierarzneimittel oder den Bestandteilen und Zwischenprodukten des Herstellungsprozesses durchgeführt wurden.

(2) Kommt eine zuständige Behörde zu dem Schluss, dass eine Charge eines Tierarzneimittels nicht dem Kontrollbericht des Herstellers oder den in der Zulassung vorgeschriebenen Spezifikationen entspricht, ergreift sie Maßnahmen in Bezug auf den Zulassungsinhaber und den Hersteller und unterrichtet davon die zuständigen Behörden in anderen Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel zugelassen ist, sowie die Agentur, falls das Tierarzneimittel nach dem zentralisierten Verfahren zugelassen wird.

*Artikel 128***Nachweis der für immunologische Tierarzneimittel spezifischen Produktqualität**

(1) Für die Zwecke der Anwendung von Artikel 127 Absatz 1 können die zuständigen Behörden verlangen, dass der Inhaber einer Zulassung für ein immunologisches Tierarzneimittel sämtliche von einer sachkundigen Person gemäß Artikel 97 unterzeichneten Kontrollberichte den zuständigen Behörden in Kopie vorlegt.

(2) Der Inhaber einer Zulassung für ein immunologisches Tierarzneimittel hat sich zu vergewissern, dass repräsentative Stichproben von jeder Charge der Tierarzneimittel in hinreichender Menge mindestens bis zum Verfalldatum auf Lager gehalten werden; er hat sie den zuständigen Behörden auf Antrag rasch zur Verfügung zu stellen.

(3) Sofern im Interesse der Gesundheit von Mensch und Tier erforderlich, kann eine zuständige Behörde verlangen, dass der Inhaber einer Zulassung für ein immunologisches Tierarzneimittel Stichproben der Chargen des unabgefüllten Erzeugnisses oder des immunologischen Tierarzneimittels einem amtlichen Kontrolllabor zur Untersuchung vorlegt, bevor das Erzeugnis oder das Tierarzneimittel in Verkehr gebracht wird.

▼B

(4) Auf Aufforderung durch eine zuständige Behörde legt der Zulassungsinhaber umgehend die in Absatz 2 genannten Stichproben zusammen mit den Kontrollberichten gemäß Absatz 1 für die Kontrolluntersuchungen vor. Die zuständige Behörde informiert die zuständigen Behörden in den anderen Mitgliedstaaten, in denen das immunologische Tierarzneimittel genehmigt ist, und die EDQM sowie die Agentur für den Fall, dass das immunologische Tierarzneimittel nach dem zentralisierten Verfahren zugelassen wird, über ihre Absicht, Chargen des immunologischen Tierarzneimittels einer Kontrolle zu unterziehen.

(5) Gestützt auf die in diesem Kapitel genannten Kontrollberichte führt das für die Kontrolle verantwortliche Labor an den bereitgestellten Stichproben erneut alle vom Hersteller an dem fertigen immunologischen Tierarzneimittel vorgenommenen Prüfungen gemäß den für diese Zwecke in ihrem Dossier für die Zulassung vorgesehenen Spezifikationen durch.

(6) Die Liste der Prüfungen, die von dem für die Kontrolle verantwortlichen Labor erneut durchzuführen sind, wird auf gerechtfertigte Prüfungen beschränkt, sofern alle zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten und gegebenenfalls die EDQM mit diesen Einschränkungen einverstanden sind.

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die im zentralisierten Verfahren zugelassen wurden, kann die Liste der von dem Kontrolllabor erneut durchzuführenden Prüfungen nur mit Zustimmung der Agentur beschränkt werden.

(7) Die zuständigen Behörden erkennen die Ergebnisse der Prüfungen gemäß Absatz 5 an.

(8) Die zuständigen Behörden tragen dafür Sorge, dass die Kontrolle binnen 60 Tagen nach Eingang der Stichproben und Kontrollberichte abgeschlossen ist, es sei denn, der Kommission wird mitgeteilt, dass ein längerer Zeitraum für die Durchführung der Prüfungen erforderlich ist.

(9) Die zuständige Behörde gibt die Prüfungsergebnisse den zuständigen Behörden anderer betroffener Mitgliedstaaten, der EDQM, dem Zulassungsinhaber und gegebenenfalls dem Hersteller innerhalb derselben Frist bekannt.

(10) Die zuständige Behörde überprüft, ob die bei der Herstellung von immunologischen Tierarzneimitteln angewendeten Verfahren anerkannt sind und eine gleichbleibende Konformität der Chargen gewährleistet ist.

*KAPITEL IX***BESCHRÄNKUNGEN UND SANKTIONEN***Artikel 129***Befristete Sicherheitsbeschränkungen**

(1) Die zuständige Behörde und im Falle eines zentral zugelassenen Tierarzneimittels auch die Kommission können bei einem Risiko für die öffentliche Gesundheit, die Tiergesundheit oder für die Umwelt, das

▼B

sofortiges Handeln erfordert den Zulassungsinhaber oder andere Personen, die Verpflichtungen gemäß dieser Verordnung haben, mit befristeten Sicherheitsbeschränkungen belegen. Diese befristeten Sicherheitsbeschränkungen können Folgendes umfassen:

- a) Beschränkung der Abgabe des Tierarzneimittels auf Antrag der zuständigen Behörde und im Falle zentral zugelassener Tierarzneimittel auch auf Antrag der Kommission an die zuständige Behörde,
- b) Beschränkung der Anwendung des Tierarzneimittels auf Antrag der zuständigen Behörde und im Falle zentral zugelassener Tierarzneimittel auch auf Antrag der Kommission an die zuständige Behörde,
- c) Aussetzung bzw. Anordnung des Ruhens einer Zulassung durch die zuständige Behörde, die diese Zulassung erteilt hat, und im Falle zentral zugelassener Tierarzneimittel durch die Kommission.

(2) Die betreffende zuständige Behörde unterrichtet die anderen zuständigen Behörden und die Kommission spätestens am folgenden Arbeitstag über alle befristeten Sicherheitsbeschränkungen. Bei zentralisierten Zulassungen unterrichtet die Kommission innerhalb des gleichen Zeitraums die zuständigen Behörden über alle befristeten Sicherheitsbeschränkungen.

(3) Die zuständigen Behörden und die Kommission können gleichzeitig mit der Auferlegung einer Beschränkung gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels die Agentur gemäß Artikel 82 mit der Frage befassen.

(4) Gegebenenfalls legt der Zulassungsinhaber einen Antrag auf Änderung der Zulassungsbedingungen gemäß Artikel 62 vor.

Artikel 130

Aussetzung bzw. Ruhen, Widerruf oder Änderung der Zulassungsbedingungen

(1) Die zuständige Behörde oder im Falle einer zentralisierten Zulassung die Kommission setzen die Zulassung aus bzw. ordnen das Ruhen an oder widerrufen die Zulassung bzw. fordern den Zulassungsinhaber auf, einen Antrag auf Änderung der Zulassungsbedingungen zu stellen, wenn die Nutzen-Risiko-Bilanz des Tierarzneimittels nicht mehr positiv ausfällt oder zur Gewährleistung der Lebensmittelsicherheit unzureichend ist.

(2) Die zuständige Behörde oder im Falle einer zentralisierten Zulassung die Kommission widerrufen die Zulassung, wenn der Zulassungsinhaber das in Artikel 5 Absatz 4 genannte Erfordernis der Niederlassung in der Union nicht mehr erfüllt.

(3) Die zuständige Behörde oder im Falle einer zentralisierten Zulassung die Kommission können aus einem oder mehreren der folgenden Gründe die Zulassung aussetzen oder widerrufen oder den Zulassungsinhaber auffordern, gegebenenfalls einen Antrag auf Änderung der Zulassungsbedingungen vorzulegen:

▼B

- a) Der Zulassungsinhaber erfüllt nicht die Anforderungen gemäß Artikel 58;
- b) der Zulassungsinhaber erfüllt nicht die Anforderungen gemäß Artikel 127;
- c) das in Artikel 77 Absatz 1 festgelegte Pharmakovigilanz-System ist unangemessen;
- d) der Zulassungsinhaber kommt seinen Pflichten gemäß Artikel 77 nicht nach;
- e) die für die Pharmakovigilanz zuständige verantwortliche qualifizierte Person nimmt ihre Aufgaben gemäß Artikel 78 nicht wahr.

(4) Für die Zwecke der Absätze 1, 2 und 3 holt die Kommission im Falle einer zentralisierten Zulassung, bevor sie tätig wird, gegebenenfalls das Gutachten der Agentur innerhalb einer Frist ein, die sie in Anbetracht der Dringlichkeit der Angelegenheit bestimmt, um dann die in jenen Absätzen genannten Gründe zu prüfen. Der Inhaber der Zulassung für das Tierarzneimittel wird zur Abgabe mündlicher oder schriftlicher Erklärungen binnen einer von der Kommission zu setzenden Frist aufgefordert.

Auf der Grundlage eines Gutachtens der Agentur trifft die Kommission erforderlichenfalls vorläufige Maßnahmen, die umgehend anzuwenden sind. Die Kommission trifft mittels Durchführungsrechtsakten eine endgültige Entscheidung. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 145 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

(5) Die Mitgliedstaaten legen Verfahren für die Anwendung der Absätze 1, 2 und 3 fest.

*Artikel 131***Aussetzung bzw. Ruhen oder Widerruf einer Großhandelserlaubnis**

(1) Bei Nichteinhaltung der Anforderungen des Artikels 101 Absatz 3 setzt die zuständige Behörde die Großhandelserlaubnis für Tierarzneimittel aus, ordnet das Ruhen an oder widerruft sie.

(2) Bei Nichteinhaltung der Anforderungen des Artikels 101 mit Ausnahme von dessen Absatz 3 kann die zuständige Behörde unbeschadet anderer geeigneter Maßnahmen nach nationalem Recht eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen ergreifen:

- a) Aussetzung bzw. Anordnung des Ruhens der Großhandelserlaubnis,
- b) Aussetzung bzw. Anordnung des Ruhens der Großhandelserlaubnis für eine oder mehrere Kategorien von Tierarzneimitteln,
- c) Widerruf der Großhandelserlaubnis für eine oder mehrere Kategorien von Tierarzneimitteln.

*Artikel 132***Entfernung von Importeuren, Herstellern und Händlern von Wirkstoffen aus der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank**

Bei Nichteinhaltung der Anforderungen des Artikels 95 durch Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen entfernt die zuständige Behörde diese Importeure, Hersteller und Händler vorübergehend oder endgültig aus der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank.

▼B*Artikel 133***Aussetzung bzw. Ruhen oder Widerruf der Herstellungserlaubnis**

Wenn die Anforderungen gemäß Artikel 93 nicht befolgt werden, ergreift die zuständige Behörde unbeschadet anderer geeigneter Maßnahmen nach nationalem Recht eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen:

- a) Aussetzung der Herstellung von Tierarzneimitteln,
- b) Aussetzung der Einfuhr von Tierarzneimitteln aus Drittländern,
- c) Aussetzung bzw. Ruhen oder Widerruf der Herstellungserlaubnis für eine oder mehrere Darreichungsformen,
- d) Aussetzung bzw. Ruhen oder Widerruf der Herstellungserlaubnis für eine oder mehrere Tätigkeiten in einer oder mehreren Produktionsstätten.

*Artikel 134***Verbot der Abgabe von Tierarzneimitteln**

(1) Im Falle einer Gefahr für die öffentliche Gesundheit oder die Tiergesundheit oder für die Umwelt verbieten die zuständige Behörde oder im Falle von zentral zugelassenen Tierarzneimitteln die Kommission in folgenden Situationen die Abgabe eines Tierarzneimittels und verlangen vom Zulassungsinhaber oder den Lieferanten, die Abgabe des Arzneimittels einzustellen oder das Arzneimittel wieder vom Markt zu nehmen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- a) Die Nutzen-Risiko-Bilanz des Tierarzneimittels fällt nicht mehr positiv aus;
- b) die qualitative oder quantitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels entspricht nicht den Angaben in der Fachinformation gemäß Artikel 35;
- c) die empfohlene Wartezeit reicht nicht aus, um die Lebensmittelsicherheit zu gewährleisten;
- d) die Kontrollen gemäß Artikel 127 Absatz 1 sind nicht durchgeführt worden; oder
- e) es liegt eine falsche Kennzeichnung vor, die zu einer ernsten Gefahr für die öffentliche oder die Tiergesundheit führen könnte.

(2) Die zuständigen Behörden oder die Kommission können das Verbot der Abgabe sowie die Marktrücknahme auf die beanstandeten Herstellungschargen des betreffenden Tierarzneimittels beschränken.

*Artikel 135***Von den Mitgliedstaaten verhängte Sanktionen**

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen Vorschriften über die bei einem Verstoß gegen diese Verordnung zu verhängenden Sanktionen und treffen alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass diese Sanktionen angewandt werden. Diese Sanktionen müssen wirksam, verhältnismäßig und abschreckend sein.

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission die entsprechenden Regelungen und Maßnahmen bis zum 28. Januar 2022 mit und melden umgehend jede Änderung daran.

▼B

(2) Die zuständigen Behörden gewährleisten die Veröffentlichung von Informationen über Art und Anzahl der Fälle, in denen Geldstrafen verhängt wurden, unter Berücksichtigung des berechtigten Interesses der betroffenen Parteien an der Wahrung ihrer Geschäftsgeheimnisse.

(3) Die Mitgliedstaaten unterrichten die Kommission unverzüglich über alle Gerichtsverfahren gegen die Inhaber von Zulassungen für zentral zugelassene Tierarzneimittel, die wegen Verstoßes gegen diese Verordnung angestrengt wurden.

*Artikel 136***Von der Kommission gegen Inhaber von Zulassungen für zentral zugelassene Tierarzneimittel verhängte finanzielle Sanktionen**

(1) Die Kommission kann die Inhaber von gemäß dieser Verordnung erteilten Zulassungen für zentral zugelassene Tierarzneimittel mit finanziellen Sanktionen in Form von Geldbußen oder Zwangsgeldern belegen, wenn diese ihren in Anhang III im Zusammenhang mit diesen Zulassungen festgelegten Pflichten nicht nachkommen.

(2) Insoweit dies in den in Absatz 7 Buchstabe b genannten delegierten Rechtsakten eigens vorgesehen ist, kann die Kommission die finanziellen Sanktionen gemäß Absatz 1 auch gegen eine juristische Person oder gegen juristische Personen, die nicht der Zulassungsinhaber sind, verhängen, sofern diese juristischen Personen Teil derselben wirtschaftlichen Einheit sind wie der Zulassungsinhaber und sofern diese anderen juristischen Personen

a) einen bestimmenden Einfluss auf den Zulassungsinhaber ausgeübt haben oder

b) an einer Nichteinhaltung der Pflicht durch den Zulassungsinhaber beteiligt waren oder ihr hätten entgegengetreten können.

(3) Wenn die Agentur oder eine zuständige Stelle eines Mitgliedstaats der Ansicht ist, dass ein Zulassungsinhaber einer der in Absatz 1 genannten Pflichten nicht nachgekommen ist, kann sie die Kommission ersuchen, zu prüfen, ob gemäß diesem Absatz finanzielle Sanktionen verhängt werden sollten.

(4) Bei der Entscheidung, ob eine finanzielle Sanktion verhängt werden soll, und bei der Festlegung ihres angemessenen Betrags wird die Kommission von den Grundsätzen der Wirksamkeit, der Verhältnismäßigkeit und der Abschreckung geleitet und berücksichtigt gegebenenfalls die Schwere und die Auswirkungen der Nichteinhaltung der Pflichten.

(5) Für die Zwecke von Absatz 1 berücksichtigt die Kommission ferner

a) alle Verfahren wegen eines Verstoßes, die von einem Mitgliedstaat gegen denselben Zulassungsinhaber auf der Grundlage derselben rechtlichen Gründe und derselben Fakten eingeleitet wurden und

b) alle Sanktionen, auch finanzieller Art, die bereits gegen denselben Zulassungsinhaber auf der Grundlage derselben rechtlichen Gründe und derselben Fakten verhängt wurden.

(6) Wenn die Kommission zu dem Ergebnis kommt, dass der Zulassungsinhaber vorsätzlich oder fahrlässig einen Verstoß gegen seine Pflichten im Sinne von Absatz 1 begangen hat, kann sie einen Beschluss erlassen, mit der eine Geldbuße von höchstens 5 % des Umsatzes des Zulassungsinhabers in der Union während des dem Datum dieser Entscheidung vorausgehenden Geschäftsjahres verhängt wird.

▼B

Hat der Zulassungsinhaber den Verstoß gegen seine Pflichten gemäß Absatz 1 nicht eingestellt, kann die Kommission eine Entscheidung erlassen, mit der ein Zwangsgeld pro Tag von höchstens 2,5 % des durchschnittlichen Tagesumsatzes des Zulassungsinhabers in der Union während des dem Datum dieser Entscheidung vorausgehenden Geschäftsjahres verhängt wird.

Zwangsgelder können für einen Zeitraum vom Zeitpunkt der Mitteilung der Entscheidung der jeweiligen Kommission bis zur Einstellung des Verstoßes des Zulassungsinhabers gegen seine Pflichten gemäß Absatz 1 verhängt werden.

(7) Der Kommission erlässt gemäß Artikel 147 zur Ergänzung dieser Verordnung delegierte Rechtsakte, um Folgendes festzulegen:

- a) die bei der Verhängung von Geldbußen oder Zwangsgeldern von der Kommission anzuwendenden Verfahren, einschließlich Regeln für die Einleitung des Verfahrens, Untersuchungsmaßnahmen, Verteidigungsrechte, Akteneinsicht, rechtliche Vertretung und Vertraulichkeit;
- b) nähere Bestimmungen für die Verhängung von finanziellen Sanktionen gegen juristische Personen, die nicht der Zulassungsinhaber sind, durch die Kommission;
- c) Vorschriften zur Verfahrensdauer und zu Verjährungsfristen;
- d) Faktoren, die die Kommission bei der Verhängung von Gebühren oder Zwangsgeldern in Bezug auf die Festlegung der Höhe sowie die Bedingungen und die Modalitäten für die Einziehung berücksichtigen muss.

(8) Zur Durchführung der Untersuchung zu einer Nichteinhaltung einer der Pflichten gemäß Absatz 1 kann die Kommission mit den zuständigen nationalen Behörden zusammenarbeiten und sich auf von der Agentur zur Verfügung gestellte Ressourcen stützen.

(9) Wenn die Kommission eine finanzielle Sanktion beschließt, veröffentlicht sie eine knappe Zusammenfassung des Falles mit den Namen der beteiligten Zulassungsinhaber und Angabe der Gründe für die verhängten finanziellen Sanktionen und deren Höhe, wobei sie das legitime Interesse der Zulassungsinhaber an der Wahrung ihrer Geschäftsgeheimnisse berücksichtigt.

(10) Der Gerichtshof der Europäischen Union hat die Befugnis zur unbeschränkten Nachprüfung von Beschlüssen der Kommission, mit denen finanzielle Sanktionen verhängt werden. Der Gerichtshof der Europäischen Union kann die von der Kommission verhängten Geldbußen oder Zwangsgelder aufheben, herabsetzen oder erhöhen.

*KAPITEL X***NETZ DER AN DER REGULIERUNG BETEILIGTEN STELLEN***Artikel 137***Zuständige Behörden**

(1) Die Mitgliedstaaten benennen die Behörden, die für die Ausführung von Aufgaben gemäß dieser Verordnung zuständig sind.

(2) Die Mitgliedstaaten sorgen für eine angemessene Mittelausstattung, damit den zuständigen Behörden das notwendige Personal und die sonstigen notwendigen Ressourcen für die Durchführung der in dieser Verordnung vorgesehenen Tätigkeiten zur Verfügung stehen.

▼B

(3) Bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben gemäß dieser Verordnung arbeiten die zuständigen Behörden zusammen und gewähren dazu den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten notwendige und sachdienliche Unterstützung. Die zuständigen Behörden tauschen die geeigneten Informationen untereinander aus.

(4) Auf begründeten Antrag leiten die zuständigen Behörden die in Artikel 123 genannten schriftlichen Aufzeichnungen und die in Artikel 127 genannten Kontrollberichte unverzüglich an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten weiter.

*Artikel 138***Wissenschaftliche Gutachten für internationale Tiergesundheitsorganisationen**

(1) Die Agentur kann im Rahmen der Zusammenarbeit mit internationalen Tiergesundheitsorganisationen Gutachten für die Bewertung von Tierarzneimitteln abgeben, die ausschließlich für Märkte außerhalb der Union bestimmt sind. Zu diesem Zweck ist gemäß Artikel 8 ein Antrag an die Agentur zu richten. Die Agentur kann nach Konsultation der betreffenden Organisation ein wissenschaftliches Gutachten erstellen.

(2) Die Agentur erstellt spezifische Verfahrensregeln für die Umsetzung von Absatz 1.

*Artikel 139***Ausschuss für Tierarzneimittel**

(1) In der Agentur wird ein Ausschuss für Tierarzneimittel (im Folgenden „Ausschuss“) eingesetzt.

(2) Der Verwaltungsdirektor der Agentur oder sein Stellvertreter und die Vertreter der Kommission sind berechtigt, an allen Sitzungen des Ausschusses, der Arbeitsgruppen und der wissenschaftlichen Beratergruppen teilzunehmen.

(3) Der Ausschuss kann ständige und nicht ständige Arbeitsgruppen einsetzen. Der Ausschuss kann für die Bewertung besonderer Arten von Tierarzneimitteln wissenschaftliche Beratergruppen einsetzen, denen er bestimmte Aufgaben im Zusammenhang mit der Erstellung der wissenschaftlichen Gutachten gemäß Artikel 141 Absatz 1 Buchstabe b übertragen kann.

(4) Der Ausschuss setzt eine ständige Arbeitsgruppe ein, deren Aufgabe allein darin besteht, Unternehmen wissenschaftlich zu beraten. Der Verwaltungsdirektor richtet in Abstimmung mit dem Ausschuss die Verwaltungsstrukturen und -verfahren für die Beratung von Unternehmen gemäß Artikel 57 Absatz 1 Buchstabe n der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von Tierarzneimitteln für neuartige Therapien.

(5) Der Ausschuss setzt eine ständige Arbeitsgruppe für die Pharmakovigilanz ein, die u. a. für die Bewertung möglicher Pharmakovigilanz-Signale aus dem Pharmakovigilanz-System der Union zuständig ist, die in Artikel 79 genannten Optionen für das Risikomanagement dem Ausschuss und der Koordinierungsgruppe vorschlägt und die Kommunikation über die Pharmakovigilanz zwischen den zuständigen Behörden und der Agentur koordiniert.

▼B

(6) Der Ausschuss gibt sich eine Geschäftsordnung. Diese sieht insbesondere Folgendes vor:

- a) die Verfahren zur Ernennung und Ablösung des Vorsitzenden;
- b) die Ernennung von Mitgliedern aller Arbeitsgruppen oder wissenschaftlichen Beratergruppen auf der Grundlage der Liste der akkreditierten Experten gemäß Artikel 62 Absatz 2 Unterabsatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sowie die Verfahren für die Konsultation von Arbeitsgruppen und wissenschaftlichen Beratergruppen;
- c) ein Dringlichkeitsverfahren zur Annahme von Gutachten, vor allem im Zusammenhang mit den Bestimmungen dieser Verordnung über die Marktüberwachung und die Pharmakovigilanz.

Die Geschäftsordnung tritt nach befürwortender Stellungnahme der Kommission und des Verwaltungsrates der Agentur in Kraft.

(7) Das Sekretariat der Agentur unterstützt den Ausschuss in technischer, wissenschaftlicher und administrativer Hinsicht; es sorgt für Kohärenz und Qualität der Gutachten des Ausschusses und eine angemessene Koordinierung zwischen dem Ausschuss und anderen Ausschüssen der Agentur gemäß Artikel 56 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Koordinierungsgruppe.

(8) Die Gutachten des Ausschusses sind öffentlich zugänglich.

Artikel 140

Mitglieder des Ausschusses

(1) Jeder Mitgliedstaat ernennt, nach Konsultation des Verwaltungsrates, für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren ein Mitglied und ein stellvertretendes Mitglied für den Ausschuss. Die stellvertretenden Mitglieder vertreten die Mitglieder in deren Abwesenheit und stimmen für sie ab; ihnen kann auch die Aufgabe des Berichterstatters zugewiesen werden.

(2) Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder des Ausschusses werden aufgrund ihres einschlägigen Fachwissens und ihrer Erfahrung bei der wissenschaftlichen Bewertung von Tierarzneimitteln ausgewählt, damit die höchste fachliche Qualifikation und ein breites Spektrum an einschlägigem Fachwissen gewährleistet sind.

(3) Ein Mitgliedstaat kann seine Aufgaben im Ausschuss einem anderen Mitgliedstaat übertragen. Ein Mitgliedstaat darf nicht mehr als einen anderen Mitgliedstaat vertreten.

(4) Der Ausschuss kann maximal fünf zusätzliche Mitglieder kooptieren, die aufgrund ihrer spezifischen wissenschaftlichen Kompetenz ausgewählt werden. Diese Mitglieder werden für einen Zeitraum von drei Jahren ernannt und haben keine Stellvertreter; Wiederernennung ist zulässig.

(5) Im Hinblick auf diese Kooptation ermittelt der Ausschuss die spezifische wissenschaftliche Komplementärkompetenz der zusätzlichen Mitglieder. Die kooptierten Mitglieder werden unter den von den Mitgliedstaaten oder der Agentur benannten Sachverständigen ausgewählt.

(6) Der Ausschuss kann eines seiner Mitglieder als Berichterstatter bestellen, um seine Aufgaben nach Artikel 141 zu erfüllen. Der Ausschuss kann darüber hinaus ein zweites Mitglied zum Mitberichterstatter ernennen.

(7) Die Mitglieder des Ausschusses können von Experten aus speziellen Bereichen von Wissenschaft oder Technik begleitet werden.

▼B

(8) Die Mitglieder des Ausschusses und die mit der Bewertung von Tierarzneimitteln beauftragten Experten stützen sich auf die wissenschaftlichen Beurteilungen und Ressourcen, die den zuständigen Behörden zur Verfügung stehen. Jede zuständige Behörde überwacht und garantiert das wissenschaftliche Niveau und die Unabhängigkeit der durchgeführten Beurteilung; sie leistet einen geeigneten Beitrag zu den Aufgaben des Ausschusses und unterstützt die Tätigkeiten der ernannten Ausschussmitglieder und Experten. Zu diesem Zweck stellen die Mitgliedstaaten den von ihnen benannten Mitgliedern und Experten angemessene wissenschaftliche und technische Ressourcen zur Verfügung.

(9) Die Mitgliedstaaten unterlassen es, den Ausschussmitgliedern und Experten Anweisungen zu geben, die mit ihren eigentlichen Aufgaben oder den Aufgaben des Ausschusses und den Pflichten der Agentur nicht vereinbar sind.

*Artikel 141***Aufgaben des Ausschusses**

- (1) Der Ausschuss hat folgende Aufgaben:
- a) Er nimmt die ihm durch die vorliegende Verordnung und die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 übertragenen Aufgaben wahr;
 - b) er bereitet die wissenschaftlichen Gutachten der Agentur im Zusammenhang mit der Beurteilung und Anwendung von Tierarzneimitteln vor;
 - c) auf Ersuchen des Verwaltungsdirektors der Agentur oder der Kommission arbeitet er Gutachten zu wissenschaftlichen Angelegenheiten betreffend die Beurteilung und Anwendung von Tierarzneimitteln aus;
 - d) er arbeitet Gutachten der Agentur zu Fragen aus, die die Zulässigkeit von im zentralisierten Verfahren eingereichten Anträgen betreffen sowie zur Erteilung, Änderung, Aussetzung bzw. zum Ruhen oder zum Widerruf einer Zulassung für zentral zugelassene Tierarzneimittel;
 - e) er berücksichtigt alle Ersuchen der Mitgliedstaaten um Erstellung eines wissenschaftlichen Gutachtens;
 - f) er berät in wichtigen Fragen und Themen von allgemeiner wissenschaftlicher Natur;
 - g) er gibt im Rahmen der Zusammenarbeit mit der Weltorganisation für Tiergesundheit wissenschaftliche Gutachten betreffend die Beurteilung bestimmter Tierarzneimittel ab, die ausschließlich für Märkte außerhalb der Union bestimmt sind;
 - h) er berät über die maximalen Rückstandswerte von Tierarzneimitteln und von bei der Tierhaltung verwendeten Bioziden, die in Lebensmitteln tierischen Ursprungs gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 zugelassen werden können;
 - i) er gibt wissenschaftlichen Empfehlungen zur Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen und Antiparasitika bei Tieren ab, um das Vorkommen von Resistenzen in der Union auf ein Minimum zu reduzieren und aktualisiert diese Empfehlungen erforderlichenfalls;
 - j) er stellt den Mitgliedstaaten wissenschaftliche Gutachten zu Fragen, die dem Ausschuss vorgelegt werden, zur Verfügung.
- (2) Die Mitglieder des Ausschusses gewährleisten, dass die Aufgaben der Agentur und die Arbeit der zuständigen Behörden in geeigneter Weise koordiniert werden.
- (3) Bei der Ausarbeitung der Gutachten bemüht sich der Ausschuss nach Kräften, auf wissenschaftlicher Grundlage zu einem Konsens zu gelangen. Kann ein solcher Konsens nicht erreicht werden, so enthält das Gutachten den Standpunkt der Mehrheit der Mitglieder und die abweichenden Standpunkte, die jeweils mit einer Begründung versehen sind.

▼B

(4) Wird um erneute Überprüfung eines Gutachtens ersucht, sofern diese Möglichkeit im Unionsrecht vorgesehen ist, so benennt der Ausschuss einen Berichtersteller und gegebenenfalls einen Mitberichtersteller; dabei muss es sich um andere als die für das Gutachten benannten Personen handeln. Im Rahmen des erneuten Überprüfungsverfahrens können nur diejenigen Punkte des Gutachtens behandelt werden, die der Antragsteller zuvor genannt hat, und nur die wissenschaftlichen Daten können berücksichtigt werden, die bei Annahme des Gutachtens durch den Ausschuss zur Verfügung standen. Der Antragsteller kann verlangen, dass der Ausschuss im Rahmen dieser erneuten Überprüfung eine wissenschaftliche Beratergruppe konsultiert.

*Artikel 142***Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung von Tierarzneimitteln und dezentralisierte Verfahren**

(1) Die Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung von Tierarzneimitteln und dezentralisierte Verfahren (im Folgenden „Koordinierungsgruppe“) wird eingesetzt.

(2) Die Agentur stellt das Sekretariat für die Koordinierungsgruppe, das den Ablauf der Verfahren der Koordinierungsgruppe unterstützt und für die geeignete Verbindung zwischen dieser Gruppe, der Agentur und den Behörden sorgt.

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

(4) Der Verwaltungsdirektor der Agentur oder sein Vertreter und die Vertreter der Kommission dürfen an allen Sitzungen der Koordinierungsgruppe teilnehmen.

(5) Die Koordinierungsgruppe arbeitet eng mit den zuständigen Behörden und der Agentur zusammen.

*Artikel 143***Mitglieder der Koordinierungsgruppe**

(1) Die Koordinierungsgruppe setzt sich aus einem Vertreter je Mitgliedstaat zusammen, der für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren benannt wird. Die Mitgliedstaaten können einen Stellvertreter benennen. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe können sich von Experten begleiten lassen.

(2) Bei der Erfüllung ihrer Aufgaben stützen sich die Mitglieder der Koordinierungsgruppe und die Experten auf die wissenschaftlichen Ressourcen und Regulierungsmittel ihrer zuständigen Behörden, auf einschlägige wissenschaftliche Bewertungen und auf die Empfehlungen des Ausschusses. Jede zuständige Behörde überwacht die Qualität der von ihrem Vertreter vorgenommenen Beurteilungen und unterstützt deren Tätigkeiten.

(3) Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe bemühen sich nach Kräften, zu einem Konsens in den zur Diskussion stehenden Angelegenheiten zu gelangen.

▼B*Artikel 144***Aufgaben der Koordinierungsgruppe**

Die Koordinierungsgruppe hat folgende Aufgaben:

- a) Sie prüft Fragen betreffend die gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren;
- b) sie prüft die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz des Ausschusses zu Risikomanagementmaßnahmen für die Pharmakovigilanz im Bereich Tierarzneimittel, die in Mitgliedstaaten zugelassen sind, und gibt erforderlichenfalls Empfehlungen an die Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber ab;
- c) sie prüft Fragen nach Änderungen in den von Mitgliedstaaten erteilten Zulassungen;
- d) sie gibt den Mitgliedstaaten Empfehlungen für die Entscheidung, ob ein bestimmtes Tierarzneimittel oder eine Gruppe von Tierarzneimitteln als Tierarzneimittel im Geltungsbereich dieser Verordnung zu betrachten ist;
- e) sie koordiniert die Auswahl der Leitbehörde, die für die Bewertung der Ergebnisse des in Artikel 81 Absatz 4 vorgesehenen Signalmanagementprozesses zuständig ist;
- f) sie erstellt und veröffentlicht gemäß Artikel 70 Absatz 3 jährlich eine Liste der Referenztierarzneimittel, deren Fachinformationen harmonisiert werden müssen.

*KAPITEL XI***ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN UND VERFAHRENSBESTIMMUNGEN***Artikel 145***Ständiger Ausschuss für Tierarzneimittel**

- (1) Die Kommission wird vom Ständigen Ausschuss für Tierarzneimittel (im Folgenden „Ständiger Ausschuss“) unterstützt. Der Ständige Ausschuss ist ein Ausschuss im Sinne der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.
- (2) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gilt Artikel 5 der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.

*Artikel 146***Änderungen des Anhangs II**

- (1) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 147 Absatz 2 delegierte Rechtsakte zur Änderung von Anhang II zu erlassen, mit denen die Anforderungen im Hinblick auf die technischen Unterlagen zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln an den Fortschritt in Technik und Wissenschaft angepasst werden.
- (2) Die Kommission erlässt gemäß Artikel 147 Absatz 3 delegierte Rechtsakte zur Änderung des Anhangs II, um ein ausreichendes Niveau der Detailliertheit zu erreichen, das Rechtsicherheit und Vereinheitlichung sicherstellt, sowie um nötige Aktualisierungen vorzunehmen,

▼B

ohne die Kontinuität mit Anhang II, etwa im Hinblick auf die Einführung spezifischer Vorschriften für Tierarzneimittel für neuartige Therapien, zu gefährden. Beim Erlass dieser delegierten Rechtsakte berücksichtigt die Kommission gebührend Überlegungen zur öffentlichen und zur Tiergesundheit und zur Umwelt.

*Artikel 147***Ausübung der Befugnisübertragung**

(1) Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte wird der Kommission unter den in diesem Artikel festgelegten Bedingungen übertragen.

(2) Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte gemäß Artikel 37 Absatz 4, Artikel 57 Absatz 3, Artikel 106 Absatz 6, Artikel 109 Absatz 1, Artikel 115 Absatz 3, Artikel 118 Absatz 2, Artikel 136 Absatz 7 sowie Artikel 146 Absätze 1 und 2 wird der Kommission mit Wirkung vom 27. Januar 2019 für einen Zeitraum von fünf Jahren übertragen. Die Kommission erstellt spätestens neun Monate vor Ablauf des Zeitraums von fünf Jahren einen Bericht über die Befugnisübertragung. Die Befugnisübertragung verlängert sich stillschweigend um Zeiträume gleicher Länge, es sei denn, das Europäische Parlament oder der Rat widersprechen einer solchen Verlängerung spätestens drei Monate vor Ablauf des jeweiligen Zeitraums.

(3) Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte gemäß Artikel 146 Absatz 2 wird der Kommission für einen Zeitraum vom 27. Januar 2019 bis 28. Januar 2022 übertragen.

(4) Die Befugnisübertragung gemäß Artikel 37 Absatz 4, Artikel 57 Absatz 3, Artikel 106 Absatz 6, Artikel 109 Absatz 1, Artikel 115 Absatz 3, Artikel 118 Absatz 2, Artikel 136 Absatz 7 und Artikel 146 Absätze 1 und 2 kann vom Europäischen Parlament oder vom Rat jederzeit widerrufen werden. Der Beschluss über den Widerruf beendet die Übertragung der in diesem Beschluss angegebenen Befugnis. Er wird am Tag nach seiner Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* oder zu einem im Beschluss über den Widerruf angegebenen späteren Zeitpunkt wirksam. Die Gültigkeit von delegierten Rechtsakten, die bereits in Kraft sind, wird von dem Beschluss über den Widerruf nicht berührt.

(5) Vor dem Erlass eines delegierten Rechtsakts konsultiert die Kommission im Einklang mit den in der Interinstitutionellen Vereinbarung vom 13. April 2016 über bessere Rechtsetzung enthaltenen Grundsätzen die von den einzelnen Mitgliedstaaten benannten Sachverständigen.

(6) Sobald die Kommission einen delegierten Rechtsakt erlässt, übermittelt sie ihn gleichzeitig dem Europäischen Parlament und dem Rat.

(7) Ein delegierter Rechtsakt, der gemäß Artikel 37 Absatz 4, Artikel 57 Absatz 3, Artikel 106 Absatz 6, Artikel 109 Absatz 1, Artikel 115 Absatz 3, Artikel 118 Absatz 2, Artikel 136 Absatz 7 und Artikel 146 Absätze 1 und 2 erlassen wurde, tritt nur in Kraft, wenn weder das Europäische Parlament noch der Rat innerhalb einer Frist von zwei Monaten nach Übermittlung dieses Rechtsakts an das Europäische Parlament und den Rat Einwände erhoben haben oder wenn vor Ablauf dieser Frist das Europäische Parlament und der Rat beide der Kommission mitgeteilt haben, dass sie keine Einwände erheben werden. Auf Initiative des Europäischen Parlaments oder des Rates wird diese Frist um zwei Monate verlängert.



Artikel 148

Datenschutz

(1) Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten im Rahmen der Durchführung dieser Verordnung wenden die Mitgliedstaaten die Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁰⁾ an.

(2) Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Kommission und die Agentur im Rahmen der Durchführung dieser Verordnung gilt die Verordnung (EU) 2018/1725 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹¹⁾.

KAPITEL XII

ÜBERGANGS- UND SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 149

Aufhebung

Die Richtlinie 2001/82/EG wird aufgehoben.

Bezugnahmen auf die aufgehobene Richtlinie gelten als Bezugnahmen auf diese Verordnung und sind nach Maßgabe der Entsprechungstabelle in Anhang IV zu lesen.

Artikel 150

Verhältnis zu anderen Rechtsakten der Union

(1) Diese Verordnung berührt nicht die Bestimmungen der Richtlinie 96/22/EG.

(2) Die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission ⁽¹²⁾ gilt nicht für Tierarzneimittel, die die vorliegende Verordnung abdeckt.

(3) Die Verordnung (EG) Nr. 658/2007 der Kommission ⁽¹³⁾ gilt nicht für Tierarzneimittel, die die vorliegende Verordnung abdeckt.

⁽¹⁰⁾ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung) (ABl. L 119 vom 4.5.2016, S. 1).

⁽¹¹⁾ Verordnung (EU) 2018/1725 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Oktober 2018 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe, Einrichtungen und sonstigen Stellen der Union, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 45/2001 und des Beschlusses Nr. 1247/2002/EG (ABl. L 295 vom 21.11.2018, S. 39).

⁽¹²⁾ Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7).

⁽¹³⁾ Verordnung (EG) Nr. 658/2007 der Kommission vom 14. Juni 2007 über finanzielle Sanktionen bei Verstößen gegen bestimmte Verpflichtungen im Zusammenhang mit Zulassungen, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erteilt wurden (ABl. L 155 vom 15.6.2007, S. 10).

▼B*Artikel 151***Bereits validierte Anträge**

(1) Die Verfahren im Zusammenhang mit Anträgen auf Zulassung von Tierarzneimitteln oder Änderungen, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vor dem 28. Januar 2022 validiert wurden, werden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 abgeschlossen.

(2) Die Verfahren im Zusammenhang mit Anträgen auf Zulassung von Tierarzneimitteln, die gemäß der Richtlinie 2001/82/EG vor dem 28. Januar 2022 validiert wurden, werden gemäß jener Richtlinie abgeschlossen.

(3) Verfahren, die auf der Grundlage der Artikel 33, 34, 35, 39, 40 und 78 der Richtlinie 2001/82/EG vor dem 28. Januar 2022 eingeleitet werden, werden gemäß jener Richtlinie abgeschlossen.

*Artikel 152***Bestehende Tierarzneimittel, Zulassungen und Registrierungen**

(1) Zulassungen von Tierarzneimitteln und Registrierungen homöopathischer Tierarzneimittel, die gemäß der Richtlinie 2001/82/EG oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vor dem 28. Januar 2022 genehmigt werden, gelten als auf der Grundlage dieser Verordnung erteilt und unterliegen daher den einschlägigen Bestimmungen dieser Verordnung.

▼C4

Unterabsatz 1 des vorliegenden Absatzes gilt nicht für Zulassungen für Tierarzneimittel, die antimikrobielle Wirkstoffe enthalten, die gemäß den in Artikel 37 Absatz 5 genannten Durchführungsrechtsakten für Behandlungen beim Menschen vorbehalten bleiben.

▼C1

(2) Gemäß der Richtlinie 2001/82/EG oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verkehr gebrachte Tierarzneimittel dürfen — auch wenn sie der vorliegenden Verordnung nicht entsprechen — bis zum 29. Januar 2027 bereitgestellt werden.

▼B

(3) Abweichend von Absatz 1 des vorliegenden Artikels gelten die Schutzzeiträume gemäß Artikel 39 nicht für Referenztierarzneimittel, die vor dem 28. Januar 2022 genehmigt wurden; stattdessen gelten für diese Referenztierarzneimittel weiterhin die entsprechenden Bestimmungen der in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten aufgehobenen Rechtsakte.

*Artikel 153***Übergangsbestimmungen im Hinblick auf delegierte Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte**

(1) Die in Artikel 118 Absatz 2 vorgesehenen delegierten Rechtsakte und die in Artikel 37 Absatz 5, Artikel 57 Absatz 4, Artikel 77 Absatz 6, Artikel 95 Absatz 8, Artikel 99 Absatz 6 und Artikel 104 Absatz 7 vorgesehenen Durchführungsrechtsakte sind vor dem 28. Januar 2022 zu erlassen. Diese delegierten Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte gelten ab dem 28. Januar 2022.

▼B

(2) Unbeschadet des Geltungsbeginns dieser Verordnung erlässt die Kommission die in Artikel 37 Absatz 4 vorgesehenen delegierten Rechtsakte spätestens am 27. September 2021. Diese delegierten Rechtsakte gelten ab dem 28. Januar 2022.

(3) Unbeschadet des Geltungsbeginns dieser Verordnung erlässt die Kommission die in Artikel 57 Absatz 3 und Artikel 146 Absatz 2 vorgesehenen delegierten Rechtsakte und die in Artikel 55 Absatz 3 und Artikel 60 Absatz 1 vorgesehenen Durchführungsrechtsakte spätestens am 27. Januar 2021. Diese delegierten Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte gelten ab dem 28. Januar 2022.

(4) Unbeschadet des Geltungsbeginns dieser Verordnung erlässt die Kommission die in Artikel 109 Absatz 1 vorgesehenen delegierten Rechtsakte und die in Artikel 17 Absätze 2 und 3, Artikel 93 Absatz 2, Artikel 109 Absatz 2 und Artikel 115 Absatz 5 vorgesehenen Durchführungsrechtsakte spätestens am 29. Januar 2025. Diese delegierten Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte gelten frühestens am dem 28. Januar 2022.

(5) Unbeschadet des Geltungsbeginns dieser Verordnung ist die Kommission befugt, ab dem 27. Januar 2019 delegierte Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte zu erlassen. Diese delegierten Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte gelten — sofern in dieser Verordnung nichts anderes vorgesehen ist — ab dem 28. Januar 2022.

Beim Erlass der in diesem Artikel vorgesehenen delegierten Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte sorgt die Kommission dafür, dass zwischen dem Erlass und dem Geltungsbeginn genügend Zeit verbleibt.

*Artikel 154***Erstellung der Pharmakovigilanz-Datenbank und der Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank**

Unbeschadet des Geltungsbeginns dieser Verordnung sorgt die Agentur gemäß den Artikeln 74 und 91 gemeinsam mit den Mitgliedstaaten und der Kommission dafür, dass bis spätestens zum 28. Januar 2022 die Pharmakovigilanz-Datenbank und die Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank erstellt werden.

*Artikel 155***Beitrag der zuständigen Behörde zur Erstellung der Produktdatenbank**

Spätestens zum 28. Januar 2022 übermitteln die zuständigen Behörden der Agentur auf elektronischem Wege — unter Verwendung des in Artikel 55 Absatz 3 Buchstabe a genannten Formats — Informationen über alle Tierarzneimittel, die zu dieser Zeit in ihrem Mitgliedstaat zugelassen sind.

*Artikel 156***Prüfung der Vorschriften für die Umweltverträglichkeitsprüfung**

Spätestens zum 28. Januar 2022 legt die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht über eine Studie vor, in dem die Durchführbarkeit eines wirkstoffbasierten Prüfungssystems (im Folgenden „Monographie“) und anderer denkbarer Alternativen zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln bewertet wird, den sie bei Bedarf mit einem Legislativvorschlag flankiert.

*Artikel 157***Bericht der Kommission über traditionelle pflanzliche Erzeugnisse zur Behandlung von Tieren**

Die Kommission legt dem Europäischen Parlament und dem Rat bis zum 29. Januar 2027 einen Bericht über traditionelle pflanzliche Erzeugnisse zur Behandlung von Tieren in der Union vor. Die Kommission legt gegebenenfalls einen Legislativvorschlag vor, um ein vereinfachtes System für die Registrierung traditioneller pflanzlicher Erzeugnisse zur Behandlung von Tieren einzuführen.

Die Mitgliedstaaten übermittelten der Kommission Informationen über solche traditionelle pflanzliche Erzeugnisse in ihrem Hoheitsgebiet.

*Artikel 158***Prüfung der Maßnahmen im Hinblick auf Equiden**

Spätestens zum 29. Januar 2025 legt die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat eine Bewertung der Lage hinsichtlich der Behandlung von Equiden mit Arzneimitteln und ihres Ausschlusses aus der Lebensmittelkette, etwa im Hinblick auf die Einfuhr von Equiden aus Drittländern vor, der auch angemessene Maßnahmen seitens der Kommission umfasst, wobei das Hauptaugenmerk auf der öffentlichen Gesundheit, dem Wohlergehen von Tieren, dem Betrugsrisiko und gleichen Wettbewerbsbedingungen im Vergleich zu Drittländern liegt.

*Artikel 159***Übergangsbestimmungen im Hinblick auf bestimmte Zertifikate über die gute Herstellungspraxis**

Unbeschadet des Geltungsbeginns dieser Verordnung gelten die Auflagen im Hinblick auf Zertifikate über die gute Herstellungspraxis für inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die aus pathogenen Organismen und Antigenen, die aus einem oder mehreren, zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden, Tier oder Tieren, isoliert werden und für die Behandlung dieses Tieres oder dieser Tiere derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung von einem Tier oder Tieren einer Einheit mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung angewendet werden, erst ab dem Geltungsbeginn der Durchführungsrechtsakte, in denen konkrete Maßnahmen im Hinblick auf gute Herstellungspraxis für die in Artikel 93 Absatz 2 genannten Tierarzneimittel festgelegt sind.

*Artikel 160***Inkrafttreten und Anwendung**

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

Sie gilt ab dem 28. Januar 2022.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

*ANHANG I***INFORMATIONEN GEMÄß ARTIKEL 8 ABSATZ 1 BUCHSTABE A**

1. Rechtsgrundlage für Anträge auf Marktzulassung
2. Antragsteller
 - 2.1. Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Antragstellers
 - 2.2. Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Herstellers/der Hersteller oder des Einführers/der Einführer des Fertig-tierarzneimittels und Name oder Unternehmensname und ständige Adresse oder Sitz des Unternehmens des Herstellers des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
 - 2.3. Name und Anschrift der Standorte, die in die verschiedenen Stufen der Herstellung, Einfuhr, Prüfung und Chargenfreigabe einbezogen sind
3. Identifizierung des Tierarzneimittels
 - 3.1. Name des Tierarzneimittels und anatomisch-therapeutisch-chemikalischer Veterinär-code („ATCvet-Code“)
 - 3.2. Wirkstoff(e) und, gegebenenfalls, Verdünnungsmittel
 - 3.3. Stärke, bzw. bei immunologischen Tierarzneimitteln biologische Aktivität, Potenz oder Titer
 - 3.4. Darreichungsform
 - 3.5. Verabreichungsweg
 - 3.6. Zieltierarten
4. Informationen zu Herstellung und Pharmakovigilanz
 - 4.1. Nachweis einer Herstellungserlaubnis oder Zertifikat über die gute Herstellungspraxis
 - 4.2. Bezugsnummer der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation
5. Tierarzneimittelinformationen
 - 5.1. Vorgeschlagene Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels), erstellt gemäß Artikel 35
 - 5.2. Beschreibung der endgültigen Aufmachung des Tierarzneimittels, einschließlich Verpackung und Kennzeichnung
 - 5.3. Vorgeschlagener Wortlaut der Angaben, die auf der Primärverpackung, der äußeren Umhüllung und der Packungsbeilage zu machen sind, gemäß den Artikeln 10 bis 16
6. Sonstige Informationen
 - 6.1. Liste der Länder, in denen eine Zulassung (Genehmigung für das Inverkehrbringen) für das Tierarzneimittel erteilt oder widerrufen wurde
 - 6.2. Kopien aller Fachinformationen entsprechend den von den Mitgliedstaaten erteilten Zulassungen
 - 6.3. Liste der Länder, in denen ein Antrag gestellt oder abgelehnt wurde
 - 6.4. Liste der Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel in Verkehr gebracht werden soll
 - 6.5. Kritische Expertenberichte über Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels

▼ M1*ANHANG II***ANFORDERUNGEN GEMÄß ARTIKEL 8 ABSATZ 1 BUCHSTABE B****Inhalt**

ABSCHNITT I ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE UND ANFORDERUNGEN

I.1. **Allgemeine Grundsätze**I.2. **Anforderungen an die Zusammensetzung des Dossiers**I.2.1. **Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen**I.2.2. **Teil 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)**I.2.3. **Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)**I.2.4. **Teil 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**I.2.5. **Detaillierte Anforderungen an unterschiedliche Arten von Tierarzneimitteln oder Dossiers von Zulassungsanträgen**

ABSCHNITT II ANFORDERUNGEN FÜR NICHT BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

II.1. **TEIL 1: Zusammenfassung der Unterlagen**II.2. **TEIL 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)**II.2A. **Produktbeschreibung**II.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung**II.2A2. **Produktentwicklung**II.2B. **Angaben über die Herstellungsweise**II.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe**II.2C1. **Wirkstoff(e)**II.2C1.1. **In Arzneibüchern aufgeführte Wirkstoffe**II.2C1.2. **In Arzneibüchern nicht aufgeführte Wirkstoffe**II.2C1.3. **Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können**II.2C2. **Arzneiträgerstoffe**II.2C3. **Verpackung (Behältnisse und Verschlusssysteme)**II.2C3.1. **Wirkstoff**II.2C3.2. **Fertigprodukt**II.2C4. **Stoffe biologischer Herkunft**II.2D. **Kontrollen, die während des Herstellungsprozesses an isolierten Zwischenprodukten durchgeführt werden**II.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt**II.2E1. **Allgemeine Merkmale des Fertigprodukts**II.2E2. **Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe**II.2E3. **Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs**II.2E4. **Mikrobiologische Kontrollen**II.2E5. **Gleichbleibende Qualität der Chargen**II.2E6. **Sonstige Kontrollen**

▼ M1

- II.2F. **Haltbarkeitsversuche**
- II.2F1. **Wirkstoff(e)**
- II.2F2. **Fertigprodukt**
- II.2G. **Sonstige Informationen**
- II.3 **Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)**
- II.3A. **Unbedenklichkeitsversuche**
- II.3A1. **Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe**
- II.3A2. **Pharmakologie**
- II.3A2.1. **Pharmakodynamik**
- II.3A2.2. **Pharmakokinetik**
- II.3A3. **Toxikologie**
- II.3A4. **Sonstige Anforderungen**
- II.3A.4.1. **Spezielle Untersuchungen**
- II.3A.4.2. **Beobachtungen beim Menschen**
- II.3A.4.3. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko für den Menschen**
- II.3A5. **Anwendersicherheit**
- II.3A6. **Umweltverträglichkeitsprüfung**
- II.3B. **Rückstandsversuche**
- II.3B1. **Identifizierung des Arzneimittels**
- II.3B2. **Abbau von Rückständen (Stoffwechsel und Rückstandskinetik)**
- II.3B3. **Methoden zur Rückstandsanalyse**
- II.4. **TEIL 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**
- II.4A. **Vorklinische Studien**
- II.4A1. **Pharmakologie**
- II.4A.1.1. **Pharmacodynamics**
- II.4A.1.2. **Pharmakokinetik**
- II.4A2. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren**
- II.4A3. **Dosisermittlung und -bestätigung**
- II.4A4. **Verträglichkeit bei den Zieltierarten**
- II.4B. **Klinische Prüfung(en)**
- II.4B1. **Allgemeine Grundsätze**
- II.4B2. **Dokumentation**
- II.4B2.1. **Ergebnisse der vorklinischen Studien**
- II.4B2.2. **Ergebnisse der klinischen Prüfungen**

▼ M1**ABSCHNITT III ANFORDERUNGEN FÜR BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL****ABSCHNITT IIIa ANFORDERUNGEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL****IIIa.1. TEIL 1: Zusammenfassung der Unterlagen****IIIa.2. TEIL 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)****IIIa.2A. Produktbeschreibung****IIIa.2A1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung****IIIa.2A2. Produktentwicklung****IIIa.2A3. Charakterisierung****IIIa.2A3.1. Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale****IIIa.2A3.2. Verunreinigungen****IIIa.2B. Angaben über die Herstellungsweise****IIIa.2C. Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe****IIIa.2C1. In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe****IIIa.2C2. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe****IIIa.2C2.1. Ausgangsstoffe biologischer Herkunft****IIIa.2C2.2. Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft****IIIa.2D. Kontrollen während des Herstellungsprozesses****IIIa.2E. Kontrollen am Fertigprodukt****IIIa.2E1 Spezifikation des Fertigprodukts****IIIa.2E2 Methodenbeschreibungen und Validierung von Freigabeproofungen****IIIa.2E3. Referenzstandards oder -materialien****IIIa.2F. Gleichbleibende Qualität der Chargen****IIIa.2F1. Wirkstoff****IIIa.2F2. Fertigprodukt****IIIa.2G. Haltbarkeitsversuche****IIIa.2H. Sonstige Informationen****IIIa.3. TEIL 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)****IIIa.3A. Unbedenklichkeitsversuche****IIIa.3A1. Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe:****IIIa.3A2. Pharmakologie****IIIa.3A2.1. Pharmakodynamik****IIIa.3A2.2. Pharmakokinetik****IIIa.3A3. Toxikologie****IIIa.3A3.1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung****IIIa.3A3.2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. **Verträglichkeit bei der Zieltierart**
- IIIa.3A3.4. **Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**
- IIIa.3A3.5. **Genotoxizität**
- IIIa.3A3.6. **Kanzerogenität**
- IIIa.3A3.7. **Ausnahmen**
- IIIa.3A4. **Sonstige Anforderungen**
 - IIIa.3A4.1. **Spezielle Untersuchungen**
 - IIIa.3A4.2. **Beobachtungen beim Menschen**
 - IIIa.3A4.3. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko beim Menschen**
- IIIa.3A5. **Anwendersicherheit**
- IIIa.3A6. **Umweltverträglichkeitsprüfung**
 - IIIa.3A6.1. **Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen**
 - IIIa.3A6.2. **Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen**
- IIIa.3B. **Rückstandsversuche**
 - IIIa.3B1. **Identifizierung des Arzneimittels**
 - IIIa.3B2. **Abbau von Rückständen**
 - IIIa.3B3. **Methoden zur Rückstandsanalyse**
- IIIa.4. **TEIL 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**
 - IIIa.4A. **Vorklinische Studien**
 - IIIa.4A1. **Pharmakologie**
 - IIIa.4A1.1. **Pharmakodynamik**
 - IIIa.4A1.2. **Pharmakokinetik**
 - IIIa.4A2. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren**
 - IIIa.4A3. **Dosisermittlung und -bestätigung**
 - IIIa.4A4. **Verträglichkeit bei den Zieltierarten**
 - IIIa.4B. **Klinische Prüfungen**
 - IIIa.4B1. **Allgemeine Grundsätze**
 - IIIa.4B2. **Allgemeine Grundsätze**
 - IIIa.4B2.1. **Ergebnisse der vorklinischen Studien**
 - IIIa.4B2.2. **Ergebnisse der klinischen Prüfungen**

▼ M1**ABSCHNITT IIIb ANFORDERUNGEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIER-
ARZNEIMITTEL**

- IIIb.1. TEIL 1: Zusammenfassung der Unterlagen**
 - IIIb.2. TEIL 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische und mikrobiologische Informationen)**
 - IIIb.2.A. Produktbeschreibung**
 - IIIb.2A1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**
 - IIIb.2A2. Produktentwicklung**
 - IIIb.2B. Angaben über die Herstellungsweise**
 - IIIb.2C. Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe**
 - IIIb.2C1. In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe**
 - IIIb.2C2. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe**
 - IIIb.2C2.1. Ausgangsstoffe biologischer Herkunft**
 - IIIb.2C2.2. Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft**
 - IIIb.2D. Kontrollen während des Herstellungsprozesses**
 - IIIb.2E. Kontrollen am Fertigprodukt**
 - IIIb.2F. Gleichbleibende Qualität der Chargen**
 - IIIb.2G. Haltbarkeitsversuche**
 - IIIb.2H. Sonstige Informationen**
 - IIIb.3. TEIL 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)**
 - IIIb.3A. Allgemeine Vorschriften**
 - IIIb.3B. Vorklinische Studien**
 - IIIb.3C. Klinische Prüfungen**
 - IIIb.3D. Umweltverträglichkeitsprüfung**
 - IIIb.3E. Beurteilungspflicht für Tierarzneimittel, die genetisch modifizierte Organismen enthalten oder aus ihnen bestehen**
 - IIIb.3F. Rückstandsversuche, die in die vorklinischen Studien einbezogen werden müssen**
 - IIIb.4. TEIL 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**
 - IIIb.4A. Allgemeine Vorschriften**
 - IIIb.4B. Vorklinische Studien**
 - IIIb.4C. Klinische Prüfungen**
- ABSCHNITT IV ANFORDERUNGEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGS-
ANTRÄGE**
- IV.1. Anträge für Tierarzneimittel-Generika**
 - IV.2. Anträge für hybride Tierarzneimittel**
 - IV.3. Anträge für Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen**
 - IV.4. Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung**
 - IV.5. Anträge auf bibliografischer Grundlage**
 - IV.6. Anträge für begrenzte Märkte**
 - IV.7. Anträge unter außergewöhnlichen Umständen**

▼ **M1**

ABSCHNITT V ANFORDERUNGEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR
BESONDERE TIERARZNEIMITTEL

- V.1. **Tierarzneimittel für neuartige Therapien**
 - V.1.1. **Allgemeine Vorschriften**
 - V.1.2. **Qualitätsanforderungen**
 - V.1.3. **Sicherheitsanforderungen**
 - V.1.4. **Wirksamkeitsanforderungen**
 - V.1.5. **Spezifische Datenanforderungen für bestimmte Arten von Arzneimitteln für neuartige Therapien**
 - V.1.5.1. **Grundlagen**
 - V.1.5.2. **Tierarzneimittel für die Gentherapie**
 - V.1.5.3. **Für die regenerative Medizin, die Gewebezüchtung oder die Zelltherapie entwickelte Tierarzneimittel**
 - V.1.5.4. **Speziell für die Phagentherapie entwickeltes Tierarzneimittel**
 - V.1.5.5. **Tierarzneimittel aus der Nanotechnologie**
 - V.1.5.6. **Antisense-RNA-Therapie und RNA-Interferenz-Therapieprodukte**
- V.2. **Impfantigen-Stammdokumentation**
- V.3. **Multi-Strain-Dossier**
- V.4. **Impfstoff-Plattformtechnologie**
- V.5. **Zugelassene homöopathische Tierarzneimittel**

▼ M1

ABSCHNITT I

ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE UND ANFORDERUNGEN

- I.1. Allgemeine Grundsätze**
- I.1.1. Die Unterlagen, die einem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 und Artikel 18 bis 25 beiliegen müssen, sind entsprechend den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen und müssen sich an den von der Kommission veröffentlichten Leitlinien und den von der Agentur veröffentlichten Anforderungen an das elektronische Format orientieren.
- I.1.2. Bei der Zusammenstellung des Dossiers für einen Antrag auf Zulassung müssen die Antragsteller auch den aktuellsten Wissensstand der Veterinärmedizin und die von der Agentur veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln berücksichtigen.
- I.1.3. Für Tierarzneimittel sind für die entsprechenden Teile des Dossiers alle einschlägigen Monografien des Europäischen Arzneibuchs, einschließlich der allgemeinen Monografien und Kapitel, maßgeblich.
- I.1.4. Die Herstellungsverfahren für den/die Wirkstoff(e) und das Fertigprodukt müssen der guten Herstellungspraxis entsprechen.
- I.1.5. Dem Antrag sind alle für die Bewertung des betreffenden Tierarzneimittels zweckdienlichen Angaben beizufügen, ob diese nun günstig oder ungünstig für das Arzneimittel sind. Insbesondere sind alle zweckdienlichen Einzelheiten über etwaige unvollständige oder abgebrochene Studien bzw. Prüfungen im Zusammenhang mit dem Tierarzneimittel vorzulegen.
- ▼ M2**
- I.1.6. Pharmakologische, toxikologische und Rückstandsuntersuchungen sowie vorklinische Unbedenklichkeitsversuche sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchzuführen, die in den Richtlinien 2004/10/EG ⁽¹⁾ und 2004/9/EG ⁽²⁾ des Europäischen Parlaments und des Rates festgelegt sind.
- ▼ M1**
- I.1.7. Alle Tierversuche müssen unter Berücksichtigung der in der Richtlinie 2010/63/EU festgelegten Grundsätze durchgeführt werden, ungeachtet des Ortes, an dem die Versuche durchgeführt werden.
- I.1.8. Das Dossier muss als separates Dokument die Umweltverträglichkeitsprüfung in Verbindung mit der Freisetzung von Tierarzneimitteln umfassen, die genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG enthalten oder aus ihnen bestehen. Diese Angaben sind entsprechend der Richtlinie 2001/18/EG zu machen und es sind dabei sämtliche von der Kommission veröffentlichte Leitfäden zu berücksichtigen.
- I.1.9. Der Antragsteller muss in Teil 1 des Dossiers eines Zulassungsantrags bestätigen, dass alle vorgelegten Daten, die für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels von Bedeutung sind, einschließlich öffentlich zugänglicher Daten, nicht dem Schutz technischer Unterlagen unterliegen.

⁽¹⁾ Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen (ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 44).

⁽²⁾ Richtlinie 2004/9/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) (ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 28).

▼ M1**I.2. Anforderungen an die Zusammensetzung des Dossiers**

Jedes Dossier für einen Zulassungsantrag eines Tierarzneimittels muss aus den folgenden Teilen bestehen:

I.2.1. Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen

Teil 1 enthält folgende in Anhang I aufgeführten administrativen Angaben:

- a) Teil 1A: Punkte 1 bis 4 und 6.1 bis 6.4;
- b) Teil 1B: Punkt 5;
- c) Teil 1C: Punkt 6.5.

In Bezug auf Teil 1B Punkt 5.1 in Verbindung mit Artikel 35 Absatz 1 Ziffer i) muss ein Antrag, in dem die Einstufung eines Tierarzneimittels als „nicht verschreibungspflichtig“ vorgeschlagen wird, eine kritische Prüfung der Merkmale des Tierarzneimittels enthalten, um die Eignung einer solchen Einstufung unter Berücksichtigung der Sicherheit von Ziel- und Nichtzieltierarten, der öffentlichen Gesundheit und des Umweltschutzes gemäß den in Artikel 34 Absatz 3 Buchstaben a bis g genannten Kriterien zu begründen.

Jeder kritische Expertenbericht ist auf der Grundlage des wissenschaftlichen Kenntnisstands zum Zeitpunkt der Antragstellung auszuarbeiten. Er muss eine Bewertung der verschiedenen Prüfungen und Versuche enthalten, die Bestandteile des Antragsdossiers sind, und alle für die Beurteilung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels relevanten Aspekte behandeln. Die Ergebnisse der vorgelegten Prüfungen und Versuche sind detailliert aufzuführen und es sind genaue Quellenangaben zu machen. Kopien der zitierten Quellenangaben sind beizufügen.

Die kritischen Expertenberichte sind von den Autoren der Berichte zu unterzeichnen und zu datieren; außerdem sind Angaben zum Ausbildungsprofil und zur Berufserfahrung des Verfassers zu machen. Die beruflichen Beziehungen des Verfassers zum Antragsteller sind darzulegen.

Die kritischen Expertenberichte und die Anlagen dazu müssen präzise und eindeutige Querverweise zu den Angaben in den technischen Unterlagen aufweisen.

Wenn Teil 2 im CTD-Format (Common Technical Document) vorgelegt wird, ist für den kritischen Expertenbericht die Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität zu verwenden.

Für die Teile 3 und 4 muss der kritische Expertenbericht auch eine tabellarische Zusammenfassung aller eingereichten technischen Unterlagen und sachdienlichen Daten enthalten.

I.2.2. Teil 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)

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

▼ M1

- (2) Es gelten alle Monografien, einschließlich der spezifischen und allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs. Für immunologische Tierarzneimittel gelten alle Monografien, einschließlich der spezifischen und allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs; anderenfalls ist dies zu begründen. Gibt es keine entsprechende Monografie des Europäischen Arzneibuchs, kann die Monografie eines Arzneibuchs eines Mitgliedstaats verwendet werden. Sofern ein Stoff weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben ist, kann die Übereinstimmung mit der Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden, wenn sich deren Eignung nachweisen lässt; in solchen Fällen hat der Antragsteller eine Kopie der Monografie, falls erforderlich zusammen mit einer Übersetzung, einzureichen. Es ist der Nachweis zu erbringen, dass sich die Monografie zur angemessenen Qualitätskontrolle des Stoffes eignet.
- (3) Werden andere als die in einem Arzneibuch angegebenen Prüfungen durchgeführt, so ist dies zu begründen und der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe, wenn sie in Übereinstimmung mit dem Arzneibuch getestet worden wären, den Qualitätsanforderungen der einschlägigen Monografie des Arzneibuchs entsprechen würden.
- (4) Bei allen Prüfverfahren für die Analyse und Kontrolle der Qualität sind bestehende Leitlinien und Anforderungen zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind vorzulegen. Alle Prüfverfahren sind so detailliert zu beschreiben, dass sie bei Kontrollversuchen, die auf Verlangen der zuständigen Behörde durchgeführt werden, reproduzierbar sind, um von der zuständigen Behörde ordnungsgemäß bewertet werden zu können. Von allen gegebenenfalls verwendeten besonderen Geräten und Anlagen sind angemessene Beschreibungen und, sofern sachdienlich, eine grafische Darstellung beizufügen. Die Formeln der Laborreagenzien sind gegebenenfalls durch die Herstellungsmethode zu ergänzen. Bei Prüfverfahren, die im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats enthalten sind, kann diese Beschreibung durch einen detaillierten Verweis auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.
- (5) Sofern verfügbar, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.
- (6) Die pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Daten zur Qualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts können im CTD-Format in das Dossier aufgenommen werden.
- (7) Für biologische Tierarzneimittel, einschließlich immunologischen Tierarzneimitteln, muss das Dossier auch Informationen über die Lösungsmittel enthalten, die zur Zubereitung des Fertigprodukts erforderlich sind. Ein biologisches Tierarzneimittel gilt als ein einziges Arzneimittel, selbst wenn mehrere Lösungsmittel benötigt werden, sodass sich verschiedene Zubereitungen des Fertigarzneimittels herstellen lassen, die für verschiedene Verabreichungswege oder -arten gedacht sind. Lösungsmittel, die zusammen mit biologischen Tierarzneimitteln geliefert werden, können zusammen mit den Wirkstoffampullen oder getrennt verpackt sein.
- (8) Gemäß der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung des Leidens führt.

▼ M1**I.2.3. *Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)***

- (1) Das Dossier zu den Unbedenklichkeitsversuchen muss Folgendes beinhalten:
- a) eine Zusammenfassung der Versuche, die in Übereinstimmung mit diesem Teil durchgeführt wurden, mit ausführlichen Verweisen auf die Fachliteratur, die eine objektive Diskussion aller erzielten Ergebnisse enthält. Unterbleibt ein Versuch bzw. eine Prüfung und wird ein alternativer Studientyp aufgenommen, so ist dies anzugeben und zu begründen;

▼ M2

- b) eine Erklärung über die Einhaltung der GLP für vorklinische Unbedenklichkeitsversuche, sofern zutreffend, zusammen mit einer Erörterung des Beitrags, den ein Nicht-GLP-Versuch zur Gesamtrisikobewertung leisten kann, und einer Begründung für den Nicht-GLP-Status.

▼ M1

- (2) Das Dossier muss Folgendes enthalten:
- a) eine Aufstellung aller in das Dossier aufgenommenen Studien und Prüfungen;
- b) eine Begründung für die etwaige Auslassung eines Studien- und Prüfungstyps;
- c) eine Erklärung für die Aufnahme eines alternativen Studien- oder Prüfungstyps;
- d) eine Erörterung des Beitrags, den eine Nicht-GLP-Studie oder -Prüfung zur Gesamtrisikobewertung leisten kann, und eine Begründung für den Nicht-GLP-Status.

I.2.4. *Teil 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)*

- (1) Das Dossier über die Wirksamkeit muss alle vorklinischen und klinischen Unterlagen enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig für die Tierarzneimittel ausgefallen sind, damit eine objektive Gesamtbeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels ermöglicht wird.
- (2) Das Dossier zu den Wirksamkeitsstudien muss Folgendes beinhalten:
- a) eine Zusammenfassung der Versuche, die in Übereinstimmung mit diesem Teil durchgeführt wurden, mit ausführlichen Verweisen auf die Fachliteratur, die eine objektive Diskussion aller erzielten Ergebnisse enthält. Unterbleibt ein Versuch bzw. eine Prüfung und wird ein alternativer Studientyp aufgenommen, so ist dies anzugeben und zu begründen;

▼ M2

- b) eine Erklärung über die Einhaltung der GLP für vorklinische Unbedenklichkeitsversuche, sofern zutreffend, zusammen mit einer Erörterung des Beitrags, den ein Nicht-GLP-Versuch zur Gesamtrisikobewertung leisten kann, und einer Begründung für den Nicht-GLP-Status.

▼ M1

- (3) Das Dossier muss Folgendes enthalten:
- a) eine Aufstellung aller in das Dossier aufgenommenen Studien;
- b) eine Begründung für die etwaige Auslassung eines Studientyps;
- c) eine Erklärung für die Aufnahme eines alternativen Studientyps.

▼ M1

- (4) Zweck der in diesem Teil beschriebenen Versuche ist der Nachweis der Wirksamkeit des Tierarzneimittels. Alle vom Antragsteller in Bezug auf die Eigenschaften, die Wirkungen und die Anwendung des Arzneimittels gemachten Behauptungen sind durch die im Zulassungsantrag enthaltenen Ergebnisse aus spezifischen Versuchen umfassend zu erhärten.
- (5) Alle Versuche zur Wirksamkeit sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Protokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Aufsicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während des gesamten Versuchs in vollem Umfang zu berücksichtigen.
- (6) Klinische Prüfungen (Feldversuche) sind gemäß den festgelegten Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchzuführen, sofern nicht anders begründet.
- (7) Vor Beginn jedes Feldversuchs ist die in voller Kenntnis der Sachlage erteilte Zustimmung des Eigentümers der Versuchstiere einzuholen und zu dokumentieren. Insbesondere muss der Eigentümer der Tiere schriftlich über die Folgen einer Teilnahme an den Versuchen im Hinblick auf die anschließende Beseitigung behandelter Tiere oder die Herstellung von Lebensmitteln aus behandelten Tieren informiert werden.

1.2.5. ***Detaillierte Anforderungen an unterschiedliche Arten von Tierarzneimitteln oder Dossiers von Zulassungsanträgen***

- (1) Detaillierte Anforderungen an unterschiedliche Arten von Tierarzneimitteln oder spezifische Arten von Dossiers von Zulassungsanträgen sind in den folgenden Abschnitten dieses Anhangs enthalten:
- a) Abschnitt II dieses Anhangs enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung nicht biologischer Tierarzneimittel.
- b) Abschnitt III enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung biologischer Tierarzneimittel.
- i) Abschnitt IIIa enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung nicht immunologischer biologischer Tierarzneimittel;
- ii) Abschnitt IIIb enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung immunologischer Tierarzneimittel.
- c) Abschnitt IV enthält die Anforderungen an spezifische Arten von Zulassungsdossiers.
- d) Abschnitt V enthält die Anforderungen an diese Dossiers für besondere Arten von Tierarzneimitteln.

ABSCHNITT II

ANFORDERUNGEN FÜR NICHT BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Die nachstehenden detaillierten Anforderungen gelten für Tierarzneimittel, bei denen es sich nicht um biologische Tierarzneimittel handelt, sofern in Abschnitt IV nicht anders vorgesehen.

II.1. ***Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen***

Es wird auf Abschnitt I verwiesen.

II.2. ***Teil 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)***

▼ M1**II.2A. Produktbeschreibung****II.2A1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

- (1) Unter „qualitativer Zusammensetzung“ aller Bestandteile des Arzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung:
- a) des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe;
 - b) der Arzneiträgerstoffe, der Bestandteile der verwendeten Arzneiträgerstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich Farbstoffe, Konservierungsmittel, Adjuvanzen, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren und Geschmacks- und Aromastoffe;
 - c) anderer Bestandteile der äußeren Umhüllung des Tierarzneimittels, die dem Tier oral oder auf anderem Weg verabreicht werden, z. B. Kapseln oder Gelatinekapseln, intraruminale Systeme;
 - d) aller anderen sachdienlichen Daten über die Art der Primärverpackung und gegebenenfalls der äußeren Umhüllung sowie erforderlichenfalls über die Art ihres Verschlusses; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das Tierarzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die zusammen mit dem Arzneimittel abgegeben werden.
- (2) Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 8 vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:
- a) bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden;
 - b) bei anderen Stoffen ist der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden;
 - c) Bestandteile ohne internationale Freinamen oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch die Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind;
 - d) bei Farbstoffen ist die „E“-Nummer gemäß der Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zu verwenden.
- (3) Was die quantitative Zusammensetzung aller Wirkstoffe und Arzneiträgerstoffe der Tierarzneimittel betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden Wirkstoff oder Arzneiträgerstoff die Masse oder die Zahl der Einheiten biologischer Aktivität je Einnahme-, Masse- oder Volumeneinheit anzugeben.
- (4) Einheiten der biologischen Aktivität sind für chemisch nicht zu definierende Stoffe anzuwenden. Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Aktivität unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

▼ M1

- (5) Die Zusammensetzung nach Menge ist zu ergänzen:
- a) bei Präparaten zur einmaligen Verabreichung: durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität jedes in der Behältniseinheit enthaltenen Wirkstoffes, und zwar unter Berücksichtigung des verwendbaren Volumens des Arzneimittels, gegebenenfalls nach seiner Rekonstituierung;
 - b) bei Tierarzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden: durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität der einzelnen Wirkstoffe, die in der 1 ml oder 1 g der Zubereitung entsprechenden Zahl von Tropfen bzw. in einem Tropfen enthalten sind;
 - c) bei anderen in abgemessenen Mengeneinheiten zu verabreichenden Darreichungsformen: durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität jedes Wirkstoffes je Verabreichungseinheit.
- (6) Wirkstoffe in Form von Verbindungen oder Derivaten sind quantitativ durch ihre Gesamtmasse und — sofern erforderlich oder sachdienlich — durch die Masse der aktiven Moleküleinheit(en) angegeben.
- (7) Für Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den erstmals in der Europäischen Union ein Zulassungsantrag gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten genehmigten Tierarzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

II.2A2. Produktentwicklung

- (1) Es müssen erläuternde Angaben über die Wahl der Zusammensetzung, der Bestandteile, der Verpackung, die beabsichtigte Funktion der Arzneiträgerstoffe im Fertigprodukt und das Herstellungsverfahren gemacht werden, einschließlich einer Begründung für die Wahl des Verfahrens und Einzelheiten zu den Sterilisierungsverfahren und/oder aseptischen Verfahren, die beim Fertigprodukt angewandt werden. Diese Aussagen sind durch wissenschaftliche Daten über die pharmazeutische Entwicklung zu erhärten. Etwaige Wirkstoffzuschläge sind anzugeben und zu begründen. Die mikrobiologischen Merkmale (mikrobiologische Reinheit und antimikrobielle Eigenschaften) und die Anwendungshinweise müssen nachweislich für den Verwendungszweck des Tierarzneimittels geeignet sein, der im Antragsdossier angegeben wurde.
- (2) Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Fertigprodukt und Primärverpackung ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt.
- (3) Die vorgeschlagenen Packungsgrößen sind in Bezug auf den vorgeschlagenen Verabreichungsweg, die Posologie und die Zieltierarten, insbesondere für antimikrobielle (Wirk-) Stoffe zu begründen.
- (4) Wenn dem Fertigprodukt eine Dosiervorrichtung beigelegt ist, muss die Genauigkeit der Dosierung(en) nachgewiesen werden.
- (5) Wenn ein Begleittest für das Fertigprodukt empfohlen wird (z. B. ein Diagnoseversuch), müssen einschlägige Informationen über den Test angegeben werden.
- (6) Für zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmte Tierarzneimittel sind Angaben zu Einmischraten, Herstellung und Kompatibilität/Eignung der Mischfuttermittel zu machen.

▼ M1**II.2B. Angaben über die Herstellungsweise**

- (1) Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 beizufügen sind, müssen einen geeigneten Überblick über die Art der Herstellungsabläufe geben.
- (2) Zu diesem Zweck umfassen sie mindestens:
 - a) die tatsächliche Herstellungsformel für die vorgeschlagene kommerzielle Chargengröße mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe. Anzugeben sind ferner alle Stoffe, die in den fertigen Arzneimitteln möglicherweise nicht mehr enthalten sind. Etwaige Zuschläge sind anzugeben;
 - b) ausführliche Beschreibung der verschiedenen Herstellungsstufen mit Informationen über die Betriebsbedingungen des Prozesses, begleitet von einem Prozessablaufdiagramm;
 - c) bei kontinuierlicher Herstellung umfassende Angaben über die Vorkehrungen zur Gewährleistung der Homogenität des Fertigprodukts. Es sind Angaben darüber zu machen, wie eine Charge definiert ist (z. B. ausgedrückt durch einen Zeitraum oder eine Produktmenge, und Chargen können als Bereiche ausgedrückt werden);
 - d) eine Liste der prozessbegleitenden Kontrollen einschließlich der Herstellungsstufe, in der sie durchgeführt werden, und der Akzeptanzkriterien;
 - e) die experimentellen Studien zur Validierung des Herstellungsprozesses und gegebenenfalls ein Schema zur Prozessvalidierung für im Produktionsmaßstab erzeugte Chargen;
 - f) bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführten Sterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.

II.2C. Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe

- (1) „Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Punktes sind Wirkstoffe, Arzneiträgerstoffe und Verpackungen (Primärverpackung mit ihrem Verschlusssystem und gegebenenfalls die äußere Umhüllung sowie jede mit dem Tierarzneimittel gelieferte Dosiervorrichtung).
- (2) Das Dossier muss die Spezifikationen und Informationen für die Prüfungen umfassen, die zur Qualitätskontrolle aller Ausgangsstoffchargen durchzuführen sind.
- (3) Die Routineprüfungen der Ausgangsstoffe sind in der gleichen Weise durchzuführen, wie im Dossier angegeben.
- (4) Hat die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität ein Eignungszertifikat für einen Ausgangsstoff, Wirkstoff oder Arzneiträgerstoff ausgestellt, gilt dieses als Bezugnahme auf die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs.
- (5) Wird auf ein Eignungszertifikat Bezug genommen, versichert der Hersteller dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität nicht geändert wurde. Ist das Feld „Zugangsfeld“ des Zertifikats ausgefüllt und unterzeichnet, gilt diese Anforderung als erfüllt, ohne dass eine zusätzliche Zusicherung erforderlich ist.

▼ M1

- (6) Für die Ausgangsstoffe sind Analysezertifikate zum Nachweis der Einhaltung der festgelegten Spezifikation vorzulegen.

II.2C1. Wirkstoff(e)

- (1) Die erforderlichen Daten sind auf eine der drei unter den Punkten 2 bis 4 genannten Arten zu übermitteln.

- (2) Die folgenden Angaben sind zu übermitteln:

a) Es sind Informationen über die Identität, die Struktur und eine Liste der physikalisch-chemischen und übrigen maßgeblichen Eigenschaften des Wirkstoffs vorzulegen, insbesondere der physikalisch-chemischen Eigenschaften, die sich potenziell auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffs auswirken. Gegebenenfalls ist als Nachweis für die Molekularstruktur die schematische Aminosäuresequenz und das relative Molekulargewicht anzugeben;

b) Informationen über den Herstellungsprozess müssen eine Beschreibung des Verfahrens zur Herstellung des Wirkstoffs enthalten, mit der der Antragsteller gleichzeitig eine Verpflichtung über die entsprechende Herstellung des Wirkstoffs eingeht. Alle zur Herstellung der Wirkstoffe benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Standards genügen;

c) Angaben zur Qualitätskontrolle müssen Informationen über die in jeder wichtigen Phase durchgeführten Prüfungen (und ihre Akzeptanzkriterien), über die Qualität und Kontrolle der Zwischenprodukte sowie über die Prozessvalidierung und/oder die Evaluierungsstudien enthalten. Außerdem müssen sie gegebenenfalls Validierungsdaten für die Analysemethoden vorlegen, die hinsichtlich der Wirkstoffe angewendet wurden;

d) Die Informationen über Verunreinigungen müssen Angaben zu voraussichtlichen Verunreinigungen sowie zu Menge und Art der beobachteten Verunreinigungen umfassen. Außerdem enthalten sie gegebenenfalls Informationen zur Unbedenklichkeit dieser Verunreinigungen.

- (3) **Wirkstoff-Stammdokumentation**

Bei einem nicht biologischen Wirkstoff trägt der Antragsteller dafür Sorge, dass Informationen zum Wirkstoff unter Punkt 2 in Form einer Wirkstoff-Stammdokumentation vom Hersteller des Wirkstoffs direkt an die zuständigen Behörden übermittelt werden. In diesem Fall muss der Hersteller des Wirkstoffs dem Antragsteller alle Angaben vorlegen (in dem dem Antragsteller vorbehaltenen Teil der Wirkstoff-Stammdokumentation), die dieser benötigt, um die Verantwortung für das Tierarzneimittel zu übernehmen. Eine Kopie der Daten, die der Hersteller des Wirkstoffs dem Antragsteller zur Verfügung stellt, ist dem Arzneimitteldossier beizufügen. Der Hersteller des Wirkstoffs muss dem Antragsteller schriftlich bestätigen, dass er die Einheitlichkeit der einzelnen Chargen gewährleistet und den Herstellungsprozess oder die Spezifikationen nicht verändert, ohne den Antragsteller darüber in Kenntnis zu setzen.

- (4) **Eignungszertifikat, ausgestellt von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität**

Das Eignungszertifikat und alle zusätzlichen, für die Darreichungsform relevanten Daten, die nicht im Eignungszertifikat enthalten sind, sind vorzulegen.

▼ M1**II.2C1.1. In Arzneibüchern aufgeführte Wirkstoffe**

- (1) Die Bestimmungen des Artikels 8 gelten als hinreichend erfüllt, wenn die Wirkstoffe den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder in Ermangelung einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden und -verfahren im jeweiligen Abschnitt durch eine geeignete Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.
- (2) Die zuständigen Behörden können von dem Antragsteller geeignete Spezifikationen, darunter auch Akzeptanzkriterien für bestimmte Verunreinigungen samt validierten Prüfverfahren, verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität des Ausgangsstoffes zu gewährleisten.
- (3) Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis. Der Zulassungsinhaber muss den für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikationen vorlegen.

II.2C1.2. In Arzneibüchern nicht aufgeführte Wirkstoffe

- (1) Für die in keinem Arzneibuch aufgeführten Wirkstoffe ist eine Monografie anzufertigen, die Folgendes umfasst:
 - a) Die Bezeichnung des Bestandteils gemäß Teil II.2A1 Punkt 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu ergänzen;
 - b) Der Definition des Stoffs, deren Form derjenigen des Europäischen Arzneimittelbuchs entsprechen muss, sind alle notwendigen Begründungen, insbesondere hinsichtlich der Molekülstruktur, beizufügen; Bei Stoffen, die nur durch die Herstellungsweise definiert werden können, ist diese so genau zu beschreiben, dass ein Stoff mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung dargestellt wird;
 - c) Die Methoden zum Nachweis der Identität können in Form vollständiger Verfahren, wie sie für die Herstellung des Stoffes verwendet werden, und in Form routinemäßig durchzuführender Prüfungen beschrieben werden;
 - d) Reinheitsprüfungen sind im Hinblick auf jede einzelne vorausgerichtliche Verunreinigung zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen Verunreinigungen, die in Anbetracht der Stoffzusammensetzung, die Gegenstand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluss auf die Haltbarkeit des Arzneimittels haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten;
 - e) Prüfungen und Akzeptanzkriterien zur Kontrolle von für das Fertigprodukt relevanten Parametern, wie etwa Sterilität, müssen beschrieben und die Methoden müssen gegebenenfalls validiert werden;
 - f) Bei komplexen Stoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ist zwischen dem Fall, dass vielfältige pharmakologische Wirkungen eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Stoffen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirkung umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann.

▼ **M1**

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

II.2C1.3. **Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können**

Die nachfolgenden Daten über Wirkstoffe sind als Teil der allgemeinen Beschreibung der Wirkstoffe anzugeben, wenn sie sich auf die Bioverfügbarkeit des Tierarzneimittels auswirken:

- a) Kristallform und Löslichkeit,
- b) Partikelgröße,
- c) Hydrationsgrad,
- d) Öl-Wasser-Verteilungskoeffizient,
- e) pK- und pH-Wert.

Die Buchstaben a bis c gelten nicht für nur als Lösung verwendete Stoffe.

II.2C2. **Arzneiträgerstoffe**

- (1) Die Bestimmungen des Artikels 8 gelten als erfüllt, wenn die Arzneiträgerstoffe den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder in Ermangelung einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden und -verfahren im jeweiligen Abschnitt durch eine geeignete Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden. Gegebenenfalls müssen die Vorschriften der Monografie durch zusätzliche Prüfungen zur Kontrolle von Parametern wie Partikelgröße, Sterilität und/oder Lösungsmittelrückstände ergänzt werden.
- (2) Gibt es keine Arzneibuchmonografie, muss eine Spezifikation vorgeschlagen und begründet werden. Für den Wirkstoff gelten die Anforderungen für Spezifikationen gemäß Teil II.2C1.2 Punkt 1 Buchstaben a bis e. Die vorgeschlagenen Methoden und die entsprechenden Validierungsdaten sind darzustellen.
- (3) Es ist eine Erklärung vorzulegen, in der bestätigt wird, dass die Farbstoffe, die Tierarzneimitteln hinzugefügt werden sollen, den Vorschriften der Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates⁽³⁾ genügen; dies gilt nicht für bestimmte Tierarzneimittel zur topischen Anwendung, wie wirkstoffhaltige Halsbänder und Ohrmarken.
- (4) Es ist eine Erklärung vorzulegen, in der bestätigt wird, dass die verwendeten Farbstoffe die Reinheitskriterien gemäß Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission⁽⁴⁾ erfüllen.
- (5) Bei neuartigen Arzneiträgerstoffen, die in der Union erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Arzneiträgerstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind. Für Farbstoffe werden die Konformitätserklärungen in den Punkten 3 und 4 als ausreichend angesehen.

⁽³⁾ Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. April 2009 über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen (ABl. L 109 vom 30.4.2009, S. 10).

⁽⁴⁾ Verordnung (EU) Nr. 231/2012 vom 9. März 2012 mit Spezifikationen für die in den Anhängen II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates aufgeführten Lebensmittelzusatzstoffe (ABl. L 83 vom 22.3.2012, S. 1).

▼ M1**II.2C3. Verpackung (Behältnisse und Verschlussysteme)****II.2C3.1. Wirkstoff**

- (1) Es sind Informationen über das für den Wirkstoff verwendete Behältnis und sein Verschlussystem, einschließlich der Identität jeder Primärverpackung und ihrer Spezifikationen bereitzustellen. Welche Informationen bereitzustellen sind, hängt vom Aggregatzustand (flüssig oder fest) des Wirkstoffes ab.
- (2) Liegt für den Wirkstoff aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle ein Eignungszertifikat vor und werden darin ein Behältnis und sein Verschlussystem genannt, so können die ausführlichen Informationen über letztere für den Wirkstoff aus dieser Quelle durch einen Verweis auf das gültige Eignungszertifikat ersetzt werden.
- (3) Liegt eine Wirkstoff-Stammdokumentation aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle vor und werden darin ein Behältnis und sein Verschlussystem genannt, so können die ausführlichen Informationen über letztere für den Wirkstoff aus dieser Quelle durch einen Verweis auf die Wirkstoff-Stammdokumentation ersetzt werden.

II.2C3.2. Fertigprodukt

- (1) Eine Beschreibung des Behältnisses und seines Verschlussystems sowie jeder etwaigen Vorrichtung für das Fertigprodukt, einschließlich der Angabe aller Bestandteile des Primärverpackungsmaterials und ihrer Spezifikationen, ist vorzulegen. Welche Informationen bereitzustellen sind, hängt vom Verabreichungsweg des Tierarzneimittels und vom Aggregatzustand (flüssig oder fest) der Darreichungsform ab.
- (2) Gibt es keine Arzneibuchmonografie, muss eine Spezifikation für das Verpackungsmaterial vorgeschlagen und begründet werden.
- (3) Für Verpackungsmaterial, das erstmalig in der Europäischen Union verwendet wird und mit dem Arzneimittel in Kontakt kommt, sind Informationen über Zusammensetzung, Herstellung und Unbedenklichkeit vorzulegen.

II.2C4. Stoffe biologischer Herkunft

- (1) Es sind Informationen über die Herkunft, Verarbeitung, Charakterisierung und Kontrolle aller Materialien biologischen Ursprungs (menschlich, tierisch, pflanzlich oder aus Mikroorganismen), die bei der Herstellung der Tierarzneimittel verwendet werden, vorzulegen, einschließlich Daten zur viralen Unbedenklichkeit, gemäß den einschlägigen Leitlinien.
- (2) Durch Vorlage entsprechender Unterlagen ist nachzuweisen, dass das Material, das von Tierarten stammt, die transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) übertragen können, mit den Vorschriften der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel sowie mit der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs in Einklang stehen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

II.2D. Kontrollen, die während des Herstellungsprozesses an isolierten Zwischenprodukten durchgeführt werden

- (1) Im Sinne dieses Abschnitts gilt als „isoliertes Zwischenprodukt“ teilweise verarbeitetes Material, das für eine bestimmte Zeit gelagert werden kann und weitere Verarbeitungsschritte durchläuft, bevor es zum Fertigprodukt wird.

▼ M1

- (2) Für jedes Zwischenprodukt ist eine Spezifikation festzulegen, und die Analysemethoden sind zu beschreiben und gegebenenfalls zu validieren.
- (3) Es sind Angaben zur Primärverpackung des Zwischenproduktes zu machen, wenn sich diese von derjenigen des Fertigprodukts unterscheiden.
- (4) Die Haltbarkeitsdauer und die Lagerungsbedingungen des Zwischenprodukts werden auf der Grundlage der Daten errechnet, die sich aus Haltbarkeitsstudien ergeben haben.

II.2E. Kontrollen am Fertigprodukt

- (1) Im Zusammenhang mit der Kontrolle des Fertigprodukts bedeutet eine Charge eines Fertigprodukts die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform, die aus derselben Menge an Ausgangsmaterial stammen und derselben Serie von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsprozessen unterworfen wurden. Bei kontinuierlicher Herstellung kann die Chargengröße durch einen Zeitraum oder eine Produktmenge angegeben und in Bereichen ausgedrückt werden.
- (2) Die Prüfungen, die am Fertigprodukt durchgeführt werden, sind aufzuführen. Die vorgeschlagene Spezifikation ist zu begründen. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Prüfungen ist anzugeben und zu rechtfertigen. Akzeptanzkriterien für die Freigabe müssen angegeben werden.
- (3) Das Dossier muss Angaben zu Kontrollen enthalten, die am Fertigprodukt bei der Freigabe und Validierung vorgenommen wurden. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Anforderungen entsprechen.
- (4) Wenn andere als in den einschlägigen Monografien und den allgemeinen Kapiteln des Europäischen Arzneibuchs oder, falls nicht vorhanden, des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats aufgeführte Prüfverfahren und Akzeptanzkriterien angewandt werden, sind diese Verfahren und Kriterien anhand des Nachweises zu begründen, dass das Fertigprodukt bei einer Prüfung im Einklang mit jenen Monografien den Qualitätsanforderungen des entsprechenden Arzneibuchs an die betreffende Darreichungsform genügen würde.

II.2E1. Allgemeine Merkmale des Fertigprodukts

- (1) Bestimmte Kontrollen allgemeiner Merkmale eines Arzneimittels müssen immer am Fertigprodukt durchgeführt werden. Diese Kontrollen erstrecken sich gegebenenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsmassen/-volumina und der zulässigen Abweichungen, auf mechanische oder physikalische Versuche, auf das Erscheinungsbild, die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert oder die Partikelgröße. Für jede dieser Eigenschaften müssen die Standards und Akzeptanzkriterien vom Antragsteller spezifiziert werden.
- (2) Die Prüfbedingungen und gegebenenfalls die verwendeten Geräte/Einrichtungen sowie die Standards sind, sofern sie nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats angegeben sind, detailliert zu beschreiben; das Gleiche gilt für den Fall, dass die in diesen Arzneibüchern vorgesehenen Verfahren nicht anwendbar sind.

II.2E2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe

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

▼ M1

- (2) Ohne angemessene Begründung dürfen die zulässigen Fehlerbreiten der Wirkstoffe im Fertigprodukt bei der Herstellung $\pm 5\%$ nicht überschreiten.
- (3) In bestimmten Fällen besonders komplexer Mischungen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in äußerst geringen Mengen vorhandener Wirkstoffe schwierige Prüfungen, die sich kaum bei jeder einzelnen Herstellungscharge durchführen lassen, erforderlich machen würde, ist es zulässig, dass die Gehaltsbestimmung eines oder mehrerer Wirkstoffe im Fertigprodukt unterbleibt, dies jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, dass diese Gehaltsbestimmungen am Zwischenprodukt durchgeführt werden. Diese vereinfachte Methode darf nicht auf die Charakterisierung der betreffenden Stoffe ausgedehnt werden. Sie wird durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht nachzuprüfen, ob das Arzneimittel nach der Zulassung mit seinen Spezifikationen im Einklang ist.
- (4) Eine biologische Bestimmung *in vivo* oder *in vitro* ist erforderlich, sofern die physikalisch-chemischen Methoden nicht ausreichen, um Auskunft über die Qualität des Arzneimittels zu erhalten. Solch eine Bestimmung sollte möglichst Referenzmaterialien und statistische Analysen mit Berechnung der Sicherheitskoeffizienten umfassen. Sofern diese Versuche nicht am Fertigprodukt durchgeführt werden können, ist es möglich, dass sie in einem Zwischenstadium, möglichst gegen Ende des Herstellungsverfahrens, erfolgen.
- (5) Der annehmbare Höchstwert unmittelbar nach der Herstellung ist für Einzel- und Gesamtbauprodukte anzugeben. Die Gründe für die Aufnahme oder den Ausschluss von Abbauprodukten in die Spezifikation sind darzulegen.

II.2E3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs

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

II.2E4. Mikrobiologische Kontrollen

Angaben zu mikrobiologischen Prüfungen in Bezug auf Sterilität und bakterielle Endotoxine sind in den analytischen Unterlagen zu leisten, soweit die Prüfungen routinemäßig zur Kontrolle der Qualität des Arzneimittels durchgeführt werden müssen.

II.2E5. Gleichbleibende Qualität der Chargen

Um sicherzustellen, dass die Qualität des Produkts von Charge zu Charge gleichbleibend ist, und um die Konformität mit der Spezifikation nachzuweisen, sind Chargendaten vorzulegen, die die Ergebnisse aller Prüfungen enthalten, die im Allgemeinen an [3] Chargen, die in der/den vorgeschlagenen Produktionsstätte(n) nach dem beschriebenen Herstellungsverfahren hergestellt wurden, durchgeführt worden sind.

II.2E6. Sonstige Kontrollen

Jede andere Prüfung, die zur Bestätigung der Qualität des Arzneimittels für erforderlich gehalten wird, ist zu kontrollieren.

▼ M1**II.2F. Haltbarkeitsversuche****II.2F1. Wirkstoff(e)**

- (1) Es sind ein Prüfungszeitraum und Lagerungsbedingungen für den Wirkstoff festzulegen, es sei denn, der Hersteller des Fertigprodukts unterzieht den Wirkstoff unmittelbar vor seiner Verwendung im Rahmen der Herstellung des Fertigprodukts einer vollständigen Überprüfung.
- (2) Es sind Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um nachzuweisen, wie sich die Qualität eines Wirkstoffs im Laufe der Zeit unter dem Einfluss verschiedener Umweltfaktoren verändert, und um gegebenenfalls den festgelegten Prüfungszeitraum und die Lagerungsbedingungen zu erhärten. Die Art der durchgeführten Haltbarkeitsstudien, die verwendeten Versuchsprotokolle und Analyseverfahren sowie ihre Validierung sind zusammen mit den ausführlichen Ergebnissen vorzulegen.
- (3) Liegt für den Wirkstoff aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle ein Eignungszertifikat vor und werden darin ein Prüfungszeitraum und Lagerungsbedingungen genannt, so sind für den Wirkstoff aus dieser Bezugsquelle keine Haltbarkeitsdaten erforderlich.
- (4) Liegt eine Wirkstoff-Stammdokumentation aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle vor und werden darin Haltbarkeitsdaten genannt, können die ausführlichen Informationen über die Haltbarkeitsdaten für den Wirkstoff aus dieser Quelle durch einen Verweis auf die Wirkstoff-Stammdokumentation ersetzt werden.

II.2F2. Fertigprodukt

- (1) Zu beschreiben sind die Untersuchungen, die es ermöglicht haben, die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, wie vom Antragsteller vorgeschlagen, zu erhärten.
- (2) Die Art der durchgeführten Haltbarkeitsstudien, die verwendeten Versuchsprotokolle und Analyseverfahren sowie ihre Validierung sind zusammen mit den ausführlichen Ergebnissen vorzulegen.
- (3) Sofern bei einem Fertigprodukt vor der Verabreichung eine Rekonstituierung oder Verdünnung erforderlich ist, sind detaillierte Angaben zu der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer und zu den Spezifikationen für das rekonstituierte/verdünnte Arzneimittel zu machen und durch sachdienliche Haltbarkeitsdaten zu erhärten.
- (4) Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme oder Öffnung des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.
- (5) Ist damit zu rechnen, dass sich bei einem Fertigprodukt Abbauprodukte bilden, so muss der Antragsteller diese Produkte mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Identifizierung und welche Prüfverfahren angewandt werden.
- (6) Zeigen die Haltbarkeitsdaten, dass der Wirkstoffgehalt sich bei Lagerung verringert, muss die Beschreibung der Methoden zur Kontrolle des Fertigprodukts gegebenenfalls die chemische Prüfung und erforderlichenfalls die toxikologisch-pharmakologische Prüfung der bei diesem Stoff eingetretenen Veränderungen umfassen; hier sind gegebenenfalls die Abbauprodukte zu charakterisieren und/oder zu bestimmen.

▼ M1

- (7) Der annehmbare Höchstwert für Einzel- und Gesamtabbauprodukte bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer ist anzugeben und zu begründen.
- (8) Auf der Grundlage der Ergebnisse der Haltbarkeitsprüfung sind die Prüfungen und ihre Akzeptanzkriterien, die am Fertigprodukt im Verlauf der Haltbarkeitsdauer durchgeführt werden, aufzulisten und zu begründen.
- (9) Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer und gegebenenfalls die Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen.
- (10) Außerdem sind für zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmte Tierarzneimittel Angaben zur Haltbarkeit und zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer nach der Einmischung zu machen. Es ist auch eine Spezifikation für das Fütterungsarzneimittel vorzulegen, das unter Verwendung dieser Tierarzneimittel gemäß der empfohlenen Gebrauchsanweisung hergestellt wird.

II.2G. Sonstige Informationen

Informationen über die Qualität des Tierarzneimittels, die nicht an anderer Stelle in diesem Teil behandelt werden, können unter diesem Punkt in das Dossier aufgenommen werden.

II.3 Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)

- (1) Der Studienbericht enthält Folgendes:
 - a) eine Kopie der Studienplanung (Protokoll),
 - b) gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis eingehalten wurde,
 - c) eine Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien,
 - d) eine Beschreibung und Begründung des Prüfsystems,
 - e) eine Beschreibung der erzielten Ergebnisse, die so ausführlich sein muss, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können,
 - f) gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse,
 - g) eine Erörterung der Ergebnisse mit Kommentaren zu OEL und NOEL sowie zu ungewöhnlichen Ergebnissen,
 - h) Name des Labors,
 - i) Name des Studienleiters,
 - j) Unterschrift und Datum,
 - k) Ort und Zeitraum der Durchführung der Studie,
 - l) Schlüssel für Abkürzungen und Kodizes, unabhängig davon, ob sie international anerkannt sind oder nicht,
 - m) Beschreibung von mathematischen und statistischen Verfahren.

▼ M1

- (2) Veröffentlichte Studien können akzeptiert werden, wenn sie eine ausreichende Menge an Daten und genügend Details enthalten, um eine unabhängige Bewertung zu ermöglichen. Die Versuchsmethoden sind so genau zu beschreiben, dass sie reproduziert werden können, und der Prüfer muss ihre Validität nachweisen. Zusammenfassungen von Studien, zu denen keine detaillierten Berichte vorliegen, stellen keine vollständigen Unterlagen dar. Wenn der Stoff zuvor für die Festsetzung von Rückstandshöchstmengen (*maximum residues limit*, MRL) bewertet wurde, um bestimmte Sicherheitsanforderungen zu erfüllen, kann auf die EPMAR (European Public MRL Assessment Reports) Bezug genommen werden. Wenn auf die EPMAR verwiesen wird, müssen keine Studien vorgelegt werden, die bereits im Rahmen der Rückstandshöchstmengen-Bewertung bewertet wurden; es sind nur neue Studien vorzulegen, die für die Bewertung der Rückstandshöchstmengen nicht verfügbar waren. Wenn der Verabreichungsweg (z. B. für den Anwender) nicht identisch ist mit dem gemäß der Verordnung (EU) 2018/782 der Kommission⁽⁵⁾ verwendeten Weg, können neue Studien erforderlich sein.

II.3A. Unbedenklichkeitsversuche

- (1) Die Unbedenklichkeitsunterlagen müssen zur Bewertung von Folgendem angemessen sein:
- a) der potenziellen Toxizität des Tierarzneimittels und aller gefährlichen oder unerwünschten Wirkungen bei den Zieltierarten, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können;
 - b) der potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können;
 - c) der potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.
- (2) In bestimmten Fällen ist es erforderlich, die Metaboliten der Ausgangsverbindung zu prüfen, wenn es sich bei diesen um die bedenklichen Rückstände handelt.
- (3) Ein Arzneiträgerstoff, der erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt wird, oder ein Arzneiträgerstoff, bei dem dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, ist wie ein Wirkstoff zu behandeln.

II.3A1. Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe

- a) Internationaler Freiname (INN),
- b) IUPAC-Bezeichnung,
- c) Nummer des Chemical Abstracts Service (CAS-Nummer),
- d) therapeutische, pharmakologische und chemische Klassifizierung,
- e) Synonyme und Abkürzungen,
- f) Strukturformel,

⁽⁵⁾ Verordnung (EU) 2018/782 vom 29. Mai 2018 zur Festlegung der Grundsätze zur Methodik der Risikobewertung und der Empfehlungen für das Risikomanagement gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 (ABl. L 132, 30.5.2018, S. 5).

▼ M1

- g) Molekularformel,
- h) Molekulargewicht,
- i) Reinheitsgrad,
- j) qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen,
- k) Beschreibung physikalischer Eigenschaften,
 - i) Schmelzpunkt,
 - ii) Siedepunkt,
 - iii) Dampfdruck,
 - iv) Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, ausgedrückt in g/l mit Temperaturangabe,
 - v) Dichte,
 - vi) Lichtbrechung, optische Rotation usw.,
- l) Formulierung des Arzneimittels.

II.3A2. Pharmakologie

- (1) Pharmakologische Untersuchungen sind zur Klärung der Mechanismen, die die therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels herbeiführen, von fundamentaler Bedeutung, weshalb an Versuchs- und Zieltierarten durchgeführte pharmakologische Untersuchungen aufgenommen werden sollten. Gegebenenfalls kann ein Querverweis auf die in Teil 4 des Dossiers eingereichten Studien erfolgen.
- (2) Wenn ein Tierarzneimittel bei Ausbleiben einer toxischen Reaktion oder bei Dosen, die so niedrig sind, dass kein toxischer Effekt auftritt, pharmakologische Wirkungen aufweist, sind Letztere bei der Bewertung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels in Betracht zu ziehen.
- (3) Den Unterlagen zur Unbedenklichkeit sind in jedem Fall ausführliche Angaben über an Versuchstieren durchgeführte pharmakologische Untersuchungen sowie sämtliche einschlägigen Angaben zu den klinischen Prüfungen am Zieltier voranzuschicken.

II.3A2.1 Pharmakodynamik

Zum besseren Verständnis etwaiger Nebenwirkungen in den Tierstudien sind Informationen über den Wirkungsmechanismus der Wirkstoffe sowie über die primären und sekundären pharmakodynamischen Wirkungen vorzulegen. Detaillierte Angaben zu den pharmakodynamischen Eigenschaften, die sich auf die therapeutische Wirksamkeit beziehen, sind in Teil 4A des Dossiers zu melden.

II.3A2.2 Pharmakokinetik

Es sind Daten zum Verhalten des Wirkstoffs und seiner Metaboliten bei den Versuchstieren vorzulegen, die Angaben zu Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME) enthalten. Zur Ermittlung der entsprechenden Exposition sind die Daten mit den Dosis-Wirkungs-Ergebnissen der pharmakologischen und toxikologischen Studien in Beziehung zu setzen.

▼ M1**II.3A3. Toxikologie**

(1) Die Toxikologieunterlagen müssen den Leitlinien der Agentur über den allgemeinen Ansatz für Prüfungen sowie den Leitlinien für spezielle Studien entsprechen. Generell sind die Toxizitätsstudien nicht mit dem formulierten Produkt, sondern mit den Wirkstoffen durchzuführen, sofern nicht spezifisch etwas anderes vorgeschrieben ist.

(2) Tierexperimentelle Studien sind an etablierten Stämmen von Versuchstieren durchzuführen, für die (vorzugsweise) historische Daten vorliegen.

(3) Toxizität bei einmaliger Verabreichung

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

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

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

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

(4) Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, physiologische und/oder pathologische Veränderungen infolge wiederholter Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Wirkstoffkombination festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

Normalerweise ist eine Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung an einer Versuchstierart ausreichend. Diese Untersuchung kann durch eine Untersuchung am Zieltier ersetzt werden. Häufigkeit und Weg der Verabreichung sowie die Dauer des Versuchs sind unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen klinischen Anwendungsbedingungen und/oder Exposition der Anwender anzusetzen. Der Antragsteller muss Umfang und Dauer der Studien sowie die gewählten Dosierungen begründen.

(5) Verträglichkeit bei der Zieltierart

Alle Anzeichen von Unverträglichkeit, die bei der Zieltierart im Verlauf der üblicherweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführten Versuche aufgetreten sind, müssen gemäß den Anforderungen von Teil II.4A4 (Verträglichkeit bei den Zieltierarten) zusammenfassend angegeben werden. Die betreffenden Untersuchungen, die Dosierungen, die die Unverträglichkeit hervorgerufen haben, sowie die betreffenden Arten und Rassen sind zu beschreiben. Ferner sind alle unerwarteten physiologischen Veränderungen im Detail anzugeben. Teil 4 des Dossiers muss die vollständigen Berichte dieser Studien enthalten.

▼ M1

(6) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studie zu den Wirkungen auf die Fortpflanzung

Für Produkte, die zur Verwendung bei Zuchttieren bestimmt sind, sind Reproduktionsstudien in Übereinstimmung mit VICH GL43 vorzulegen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Versuchstieren werden für die Bewertung der Auswirkungen auf den Anwender nicht erwartet.

(7) Studie zur Entwicklungstoxizität

Für die Bewertung der Wirkungen bei der Zieltierart sind Studien zur Entwicklungstoxizität nicht erforderlich für Produkte, die nur zur Verwendung bei nicht zu Zuchtzwecken gehaltenen Tieren bestimmt sind. Für andere Produkte ist eine Studie zur Entwicklungstoxizität an mindestens einer Tierart durchzuführen, die die Zieltierart sein kann. Wird die Studie an der Zieltierart durchgeführt, so ist hier eine Zusammenfassung zu geben, und der vollständige Bericht zur Studie ist in Teil 4 des Dossiers aufzunehmen.

Zur Bewertung der Anwendersicherheit sind in allen Fällen, in denen eine signifikante Exposition des Anwenders zu erwarten ist, Standardtests zur Entwicklungstoxizität in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage etablierter Leitlinien (einschließlich VICH GL32 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

(8) Genotoxizität

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

An dem/den Wirkstoff(en) ist eine Standardbatterie von Genotoxizitätstests in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL23 und OECD-Tests) durchzuführen.

(9) Kanzerogenität

Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Prüfung auf Kanzerogenität sind die Ergebnisse von Genotoxizitätsprüfungen, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und die Ergebnisse von Untersuchungen auf Toxizität bei wiederholter Verabreichung zu berücksichtigen, die das Potenzial für hyper-/neoplastische Veränderungen haben können.

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

Die Prüfung auf Kanzerogenität ist nach Standardprüfungen auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL28 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

▼ M1**(10) Ausnahmen**

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

- a) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Aufnahme des Tierarzneimittels durch das Tier zu erwarten oder
- b) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Exposition des Anwenders des Tierarzneimittels zu erwarten.

II.3A4. Sonstige Anforderungen**II.3A.4.1 Spezielle Untersuchungen**

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

Für Produkte, bei denen es zu einer Exposition von Haut und Augen kommen kann, sind Studien zur Reizung und Sensibilisierung vorzulegen. Diese Studien werden mit der endgültigen Formulierung durchgeführt.

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

II.3A.4.2. Beobachtungen beim Menschen

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

II.3A.4.3. Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko für den Menschen

Die in diesem Punkt beschriebenen Datenanforderungen beziehen sich auf antibakterielle Stoffe und sind möglicherweise nicht in vollem Umfang auf andere Arten von antimikrobiellen Wirkstoffen (nämlich Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika) anwendbar, obwohl die Anforderungen im Prinzip befolgt werden können, sofern sie zutreffen.

Für diese Produkte sind Daten über das mögliche Auftreten resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten erforderlich, die für die menschliche Gesundheit von Bedeutung sind und mit der Verwendung von Tierarzneimitteln in Zusammenhang stehen. Dabei ist besonders wichtig, durch welchen Mechanismus sich derartige Resistenzen entwickeln und selektieren. Der Antragsteller muss erforderlichenfalls Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Entwicklung einer Resistenz infolge der vorgesehenen Verwendung des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

▼ M1

Sind solche Resistenzdaten für die klinische Anwendung des Produkts bei Zieltierarten relevant, ist dies gemäß Teil II.4A2 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil II.4A2 aufgeführten Angaben zu machen.

- (1) Für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere muss die Risikobewertung Folgendes umfassen:
 - a) die Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten (zoonotische und/oder kommensale Bakterien) und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden (Gefahrenidentifizierung);
 - b) die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der identifizierten Gefahren, die von der Zieltierart aufgrund der Verwendung des betreffenden Tierarzneimittels ausgehen;
 - c) die Wahrscheinlichkeit einer späteren Exposition des Menschen gegenüber der/den identifizierten Gefahr(en) über den lebensmittelbedingten Weg oder durch direkten Kontakt und die sich daraus ergebenden Folgen für die menschliche Gesundheit (schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit). Leitlinien sind in VICH GL27 und den EU-Leitlinien verfügbar.
- (2) Bei Heimtieren ist das Risiko für die menschliche oder öffentliche Gesundheit wie folgt zu prüfen:
 - a) durch Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden;
 - b) durch eine Abschätzung der Exposition zoonotischer und kommensaler Bakterien bei der Zieltierart auf der Grundlage der Anwendungsbedingungen des betreffenden Tierarzneimittels;
 - c) durch Berücksichtigung der späteren Exposition des Menschen gegenüber antimikrobiellen Resistenzen (AMR) und der daraus resultierenden Folgen für die menschliche Gesundheit.
- (3) Resistenzen in der Umwelt müssen angegangen werden.

II.3A5. Anwendersicherheit

In diesem Abschnitt ist eine Bewertung der in Teil II.3A bis II.3A4 festgestellten Wirkungen aufzunehmen, und diese Wirkungen sind mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung zu setzen, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Anwendersicherheit ist in Übereinstimmung mit den Leitlinien des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) zu behandeln.

II.3A6. Umweltverträglichkeitsprüfung

- (1) Es ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung zur Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels für die Umwelt ergeben können, sowie zur Ermittlung der Risiken solcher Wirkungen durchzuführen. Im Rahmen der Beurteilung sind außerdem die zur Herabsetzung solcher Risiken gegebenenfalls erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.
- (2) Diese Beurteilung besteht aus zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien anzugeben. Darin ist auszuführen, wie eine potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber diesem Arzneimittel aussehen kann und wie hoch das mit dieser Exposition verbundene Risiko ist, wobei insbesondere auf folgende Punkte einzugehen ist:

▼ **M1**

- a) die Zieltierarten und die vorgeschlagenen Anwendungsschemata;
 - b) die Verabreichungsart, insbesondere das wahrscheinliche Ausmaß eines direkten Eintritts des Arzneimittels in Umweltsysteme;
 - c) die mögliche Ausscheidung des Arzneimittels, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere; die Persistenz in derartigen Ausscheidungen;
 - d) die Beseitigung ungenutzter Tierarzneimittel oder anderer Abfälle.
- (3) In der zweiten Phase sind weitere Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkungen des Arzneimittels auf besondere Ökosysteme gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien erforderlich. Das Ausmaß der Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel und die verfügbaren Informationen über die physikalisch/chemischen, pharmakologischen und/oder toxikologischen Eigenschaften der betreffenden Wirkstoffe einschließlich der Metaboliten bei einem erkannten Risiko, die im Verlauf der sonstigen gemäß dieser Verordnung erforderlichen Versuche und Prüfungen gewonnen wurden, sind zu berücksichtigen.
- (4) Bei Produkten, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tierarten bestimmt sind, werden persistente, bioakkumulierbare und toxische (PBT) oder sehr persistente und sehr bioakkumulierbare (vPvB) Stoffe gemäß den Kriterien in Anhang XIII der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates⁽⁶⁾ (REACH-Verordnung) eingestuft und gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien für die PBT- und vPvB-Bewertung von Stoffen in Tierarzneimitteln bewertet.

II.3B. Rückstandsversuche

- (1) Für diesen Punkt gelten die Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Rates.
- (2) Mit der Untersuchung des Abbaus von Rückständen in essbaren Geweben oder von Eiern, Milch und Honig (gegebenenfalls Wachs), die von behandelten Tieren gewonnen wurden, soll festgestellt werden, unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang Rückstände in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln bestehen bleiben. Außerdem dienen diese Untersuchungen dazu, Wartezeiten festzulegen.
- (3) Bei Tierarzneimitteln, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, muss aus den Rückstandsunterlagen Folgendes hervorgehen:
- a) in welchem Umfang und wie lange Rückstände der Tierarzneimittel oder deren Metaboliten in den essbaren Geweben oder in Milch, Eiern und/oder Honig (gegebenenfalls Wachs) der behandelten Tiere bestehen bleiben;
 - b) dass es möglich ist, realistische Wartezeiten festzulegen, die in der Tierzucht auch praktisch eingehalten werden können, um alle Risiken für die Gesundheit der Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, zu vermeiden;

⁽⁶⁾ Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission (ABl. L 396 vom 30.12.2006, S. 1).

▼ M1

- c) dass die Analyseverfahren, die für die Untersuchung des Abbaus von Rückständen verwendet werden, hinreichend validiert sind, sodass mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die vorgelegten Rückstandsdaten als Grundlage für die Festsetzung einer Wartezeit ausreichen.

II.3B1. Identifizierung des Arzneimittels

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

- a) Zusammensetzung;
- b) physikalische und chemische Versuchsergebnisse (Stärke und Reinheit) für die betreffenden Chargen;
- c) Identifizierung der Charge.

II.3B2. Abbau von Rückständen (Stoffwechsel und Rückstandskinetik)

- (1) Zweck dieser Versuche, durch die die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der Rückstände im Zieltier nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels abgebaut werden, ist die Bestimmung von Wartezeiten, die erforderlich sind, um sicherzustellen, dass in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, keine Rückstände vorhanden sind, die eine Gefahr für den Verbraucher darstellen können.
- (2) Der aktuelle Stand der Rückstandshöchstmengen für die Bestandteile des Tierarzneimittels bei den betreffenden Zieltierarten ist zu melden.
- (3) Die Menge der vorhandenen Rückstände ist zu einer ausreichenden Anzahl von Zeitpunkten zu bestimmen, nachdem die Versuchstiere die letzte Dosis des Tierarzneimittels erhalten haben. Die Studien an Säugetieren und Vögeln sind gemäß VICH GL48 und anderen einschlägigen Leitlinien durchzuführen. Rückstandsuntersuchungen in Honig sind gemäß VICH GL56 und Untersuchungen über den Rückstandsabbau von im Wasser lebenden Tierarten gemäß VICH GL57 durchzuführen.
- (4) Auf der Grundlage der Bewertung ist die Begründung für die vorgeschlagene Wartezeit zu behandeln.

II.3B3. Methoden zur Rückstandsanalyse

Die Studie(n) über den Abbau von Rückständen, das/die Analyseverfahren und dessen/deren Validierung sind gemäß VICH GL49 durchzuführen.

Die Analysemethode trägt dem wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung Rechnung.

II.4. Teil 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**II.4A. Vorklinische Studien**

Vorklinische Studien dienen der Untersuchung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts bei der Zieltierart und sind erforderlich, um die pharmakologische Aktivität, die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Dosis und das Dosierungsintervall, die (etwaigen) Resistenzen und die Verträglichkeit des Produkts bei der Zieltierart zu ermitteln.

▼ M1**II.4A1. Pharmakologie****II.4A.1.1. Pharmacodynamics**

- (1) Die pharmakodynamischen Wirkungen der im Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoffe sind zu charakterisieren.
- (2) Die Wirkungsweise und die pharmakologischen Auswirkungen, auf denen die empfohlene praktische Anwendung basiert, wird angemessen beschrieben, was auch für die (etwaigen) Nebenwirkungen gilt. Generell sind die Wirkungen auf die wichtigsten Körperfunktionen zu untersuchen. Die Ergebnisse sind quantitativ darzustellen (beispielsweise durch Dosis-Wirkungs-Kurven und/oder Zeit-Wirkungs-Kurven usw.) und, soweit möglich, im Vergleich zu einem Stoff, dessen Wirkung gut bekannt ist (wird für einen Stoff eine stärkere Wirksamkeit als beim bekannten Stoff behauptet, ist der Unterschied nachzuweisen und aufzuzeigen, dass er statistisch signifikant ist).
- (3) Jeder Einfluss der anderen Eigenschaften des Arzneimittels (wie etwa der Verabreichungsweg oder die Formulierung) auf die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes muss untersucht werden.
- (4) Sofern es sich bei den Versuchsmethoden nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so genau zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind, und ihre Validierung nachgewiesen wird. Die Versuchsergebnisse sind klar darzulegen und das Ergebnis etwaiger statistischer Vergleiche ist zu unterbreiten.
- (5) Sofern keine stichhaltigen Gegenargumente vorgelegt werden können, ist jede quantitative Änderung von Reaktionen aufgrund wiederholter Verabreichung des Stoffes ebenfalls zu untersuchen.

II.4A.1.2. Pharmakokinetik

- (1) Im Rahmen einer Beurteilung der klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart sind Angaben über die grundlegenden pharmakokinetischen Abläufe bei einem Wirkstoff erforderlich, insbesondere wenn es sich um einen neuen Stoff oder eine neue Formulierung handelt.
- (2) Die Zielsetzung pharmakokinetischer Studien bei der Zieltierart kann in folgende vier Kernbereiche unterteilt werden:
 - a) Beschreibung der grundlegenden pharmakokinetischen Eigenschaften (nämlich Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung) des Wirkstoffes in der Formulierung;
 - b) Anwendung dieser pharmakokinetischen Merkmale zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema, Plasma- und Gewebekonzentration im zeitlichen Verlauf und pharmakologischen, therapeutischen oder toxischen Wirkungen;
 - c) gegebenenfalls Vergleich der pharmakokinetischen Parameter der verschiedenen Zieltierarten und Untersuchung der Frage, ob etwaige Unterschiede zwischen den Arten Folgen für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart haben;
 - d) gegebenenfalls Vergleich der Bioverfügbarkeit, um den Abgleich von Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsinformationen zwischen verschiedenen Produkten, Darreichungsformen, Stärken oder Verabreichungswegen zu erhärten oder um die Auswirkungen von Änderungen in der Herstellung oder Zusammensetzung zu vergleichen.

▼ M1

- (3) Bei der Zieltierart sind pharmakokinetische Studien in der Regel als Ergänzung der pharmakodynamischen Studien für eine fundierte Festlegung von sicheren und wirksamen Dosierungsschemata (Verabreichungsweg und -ort, Dosis, Dosierungsintervalle, Anzahl der Verabreichungen usw.) erforderlich. Zusätzliche pharmakokinetische Studien können erforderlich werden, um Dosierungsschemata im Einklang mit bestimmten Populationsvariablen festlegen zu können.
- (4) Wurden pharmakokinetische Studien gemäß Teil 3 des Dossiers eingereicht, können Querverweise auf diese Studien aufgenommen werden. Für fixe Kombinationen wird auf Abschnitt IV verwiesen.

II.4A2. Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren

- (1) Für betroffene Tierarzneimittel (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe, Antiparasitika) sind Angaben über derzeitige Resistenzen (falls zutreffend) und über das potenzielle Auftreten von Resistenzen von klinischer Relevanz für die beanspruchte Indikation bei der Zieltierart vorzulegen. Soweit möglich, sind Informationen über die Resistenzmechanismen, die molekulargenetische Grundlage der Resistenzen und die Rate der Übertragung von Resistenzdeterminanten vorzulegen. Soweit relevant, müssen Informationen zu Ko- und Kreuzresistenzen vorgelegt werden. Der Antragsteller muss Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Resistenzentwicklung bei Organismen von klinischer Relevanz für den Verwendungszweck des Tierarzneimittels begrenzen lässt.
- (2) Resistenzen, die ein Risiko für den Menschen darstellen können, sind gemäß Teil II.3A4 Punkt 3 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil II.3A4 Punkt 3 aufgeführten Angaben zu machen.

II.4A3. Dosismittlung und -bestätigung

Es sind geeignete Daten vorzulegen, um die vorgeschlagene Dosis, das Dosierungsintervall, die Dauer der Behandlung und ein etwaiges Wiederbehandlungsintervall zu begründen.

Für Studien, die unter Feldbedingungen durchgeführt werden, sind sachdienliche Informationen gemäß Teil II.4B vorzulegen, außer bei Vorliegen hinreichender Gründe.

II.4A4. Verträglichkeit bei den Zieltierarten

Die lokale und systemische Verträglichkeit des Tierarzneimittels ist bei den Zieltierarten zu untersuchen. Zweck der Unbedenklichkeitsversuche für Zieltierarten ist es, Anzeichen von Unverträglichkeit zu beschreiben und einen angemessenen Sicherheitsspielraum bei Anwendung der empfohlenen Verabreichungswege aufzuzeigen. Dies lässt sich durch Erhöhung der Dosis und/oder durch Verlängerung der Behandlungsdauer erreichen. Der Studienbericht muss detaillierte Angaben zu allen erwarteten pharmakologischen Wirkungen und allen Nebenwirkungen enthalten. Die Durchführung von Unbedenklichkeitsversuchen für Zieltierarten erfolgt in Übereinstimmung mit den internationalen Leitlinien der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Tierarzneimitteln (VICH) und den einschlägigen von der Agentur veröffentlichten Leitlinien. Andere vorklinische Studien, einschließlich Studien gemäß Teil 3, und klinische Prüfungen sowie einschlägige Informationen aus der veröffentlichten Literatur können ebenfalls Informationen zur Sicherheit bei der Zieltierart liefern. An der Zieltierart durchgeführte Studien zur Entwicklungstoxizität sind hier aufzunehmen, und eine Zusammenfassung ist in Teil 3 des Dossiers zu geben.

▼ M1**II.4B. Klinische Prüfung(en)****II.4B1. Allgemeine Grundsätze**

- (1) Klinische Prüfungen sind unter angemessener Berücksichtigung der internationalen Leitlinien der VICH zur guten klinischen Praxis und der von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu planen, durchzuführen und zu melden. Daten aus klinischen Prüfungen, die außerhalb der Union durchgeführt wurden, dürfen nur dann zur Bewertung eines Zulassungsantrags herangezogen werden, wenn diese Daten ausreichend repräsentativ für die Situation in der EU sind.
- (2) Experimentelle Daten, wie z. B. Sondierungs-/Pilotversuche, oder Ergebnisse aus nichtexperimentellen Ansätzen müssen durch klinische Prüfungen bestätigt werden; anderenfalls ist dies zu begründen.
- (3) Zweck der klinischen Prüfung ist es, unter Feldbedingungen die Sicherheit für die Zieltierart und die Wirksamkeit eines Tierarzneimittels unter normalen Bedingungen der Tierhaltung und/oder im Rahmen einer normalen tierärztlichen Praxis zu untersuchen. Sie müssen die Wirkung des Tierarzneimittels nach Verabreichung an die vorgesehene Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas und des/der vorgeschlagenen Verabreichungsweges/-wege nachweisen. Der Aufbau der Prüfung zielt darauf ab, Indikationen zu erhärten und Gegenanzeigen je nach Tierart, Alter, Rasse und Geschlecht sowie die Anweisungen zum Gebrauch des Tierarzneimittels und mögliche Nebenwirkungen zu spezifizieren.
- (4) Alle veterinärklinischen Prüfungen sind entsprechend einem detaillierten Prüfplan durchzuführen.
- (5) Bei Formulierungen, die zur Anwendung in veterinärklinischen Prüfungen in der Union bestimmt sind, ist der Hinweis „Nur für veterinärklinische Prüfungen“ deutlich sichtbar und unlöslich auf der Etikettierung anzubringen.
- (6) Von anderweitig begründeten Ausnahmen abgesehen, sind klinische Prüfungen mit Kontrolltieren (kontrollierte klinische Prüfungen) durchzuführen. Die Ergebnisse, die zur Wirksamkeit des neuen Produkts erzielt wurden, sollten mit jenen bei Zieltierarten verglichen werden, die ein in der Union zugelassenes Tierarzneimittel, das einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagenen Indikationen bei derselben Zieltierart zugelassen ist, oder ein Placebo oder gar keine Behandlung erhalten haben. Alle erzielten Ergebnisse, ob positiv oder negativ, sind zu melden.
- (7) Bei Entwurf des Prüfplans, Analyse und Bewertung der klinischen Prüfungen sind feststehende statistische Grundsätze in Übereinstimmung mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu befolgen, sofern nicht anders begründet.

II.4B2. Dokumentation**II.4B2.1. Ergebnisse der vorklinischen Studien**

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

- a) Versuche zum Nachweis pharmakologischer Aktivität, einschließlich Versuchen zum Nachweis der pharmakodynamischen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung zugrunde liegen, und Versuchen zum Nachweis des pharmakokinetischen Hauptprofils;

▼ M1

- b) Versuche und Untersuchungen zu Resistenzen, falls zutreffend;
- c) Versuche zum Nachweis der Sicherheit für die Zieltiere;
- d) Versuche zur Bestimmung und Bestätigung der Dosis (einschließlich Dosisintervall, Behandlungsdauer und etwaiges Wiederbehandlungsintervall).

Sofern während der Versuche unerwartete Ergebnisse auftreten, sind diese Ergebnisse im Detail anzugeben. Werden diese Daten gar nicht oder nur teilweise angegeben, ist dies zu begründen. In allen vor-klinischen Studienberichten sind folgende Angaben vorzulegen:

- a) eine Zusammenfassung;
- b) ein Studienprotokoll;
- c) eine detaillierte Beschreibung der Ziele, der Konzeption und Durchführung, einschließlich angewandter Methoden, Geräte und Materialien, mit Angaben wie Tierart, Alter, Gewicht, Geschlecht, Anzahl, Rasse oder Stamm der Tiere, Identifizierung der Tiere, Dosis sowie Verabreichungsweg und -schema;
- d) eine statistische Analyse der Ergebnisse, falls zutreffend;
- e) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart.

II.4B2.2. Ergebnisse der klinischen Prüfungen

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

Der Zulassungsinhaber des Tierarzneimittels muss alle notwendigen Vorkehrungen treffen, um sicherzustellen, dass die Originalunterlagen, die die Grundlage der vorgelegten Daten darstellen, mindestens fünf Jahre nach Ablauf der Zulassung aufbewahrt werden.

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

- a) Anzahl der Kontroll- und Versuchstiere, die entweder individuell oder kollektiv behandelt wurden, mit einer Aufschlüsselung in Bezug auf Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;
- b) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen herausgenommenen Tiere mit entsprechender Begründung;

▼ M1

- c) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie:
- i) keine Behandlung erhalten haben,
 - ii) ein Placebo erhalten haben,
 - iii) ein anderes in der EU zugelassenes Tierarzneimittel erhalten haben, welches einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagene(n) Indikation(en) bei denselben Zieltierarten zugelassen ist,
 - iv) den in Prüfung befindlichen Wirkstoff in einer anderen Formulierung bzw. auf einem anderen Verabreichungsweg erhalten haben;
- d) Häufigkeit des Auftretens der beobachteten Nebenwirkungen;
- e) gegebenenfalls Beobachtungen zur Auswirkung auf die Nutzleistung der Tiere;
- f) ausführliche Angaben zu Versuchstieren, die wegen ihres Alters sowie der Zucht- oder Fütterungsmethoden oder angesichts ihres Verwendungszwecks größeren Risiken ausgesetzt sein können, oder zu Tieren, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besondere Aufmerksamkeit erfordert;
- g) eine statistische Auswertung der Ergebnisse.

Der Hauptversuchsleiter muss allgemeine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen und insbesondere unter Berücksichtigung aller Informationen zu Indikationen und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittlicher Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls aller beobachteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Zusatzstoffen in Futtermitteln sowie aller während der Behandlung zu treffenden besonderen Vorkehrungen und der möglicherweise festgestellten klinischen Anzeichen einer Überdosis ziehen.

ABSCHNITT III**ANFORDERUNGEN FÜR BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL**

Unbeschadet der besonderen Anforderungen des Unionsrechts über die Eindämmung und Bekämpfung bestimmter infektiöser Tierkrankheiten gelten für biologische Tierarzneimittel die nachstehenden Anforderungen, es sei denn die Arzneimittel sind, wie in Abschnitt IV und V und in den einschlägigen Leitlinien festgelegt, für die Anwendung bei gewissen Arten und bestimmten Indikationen bestimmt.

ABSCHNITT IIIa**ANFORDERUNGEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL**

Die nachstehenden Anforderungen gelten für biologische Tierarzneimittel gemäß der in Artikel 4 Absatz 6 enthaltenen Definition, bei denen es sich nicht um Produkte handelt, die in Artikel 4 Absatz 5 definiert sind, bzw. sofern in Abschnitt IV nicht anders vorgesehen.

Hinsichtlich der Einhaltung der in diesem Abschnitt festgelegten Anforderungen ist Flexibilität zulässig, doch müssen Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs wissenschaftlich begründet sein und auf spezifischen Eigenschaften des biologischen Produkts beruhen. Für bestimmte Stoffe können je nach Art des Produkts zusätzlich zu den in diesem Abschnitt aufgeführten Anforderungen weitere Sicherheitsdaten erforderlich sein.

▼ **M1**IIIa.1. **Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen**

Es wird auf Abschnitt I verwiesen.

IIIa.2. **Teil 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)**IIIa.2A. **Produktbeschreibung**IIIa.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

(1) Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels muss angegeben sein. Dieser Abschnitt enthält Informationen über:

a) den Wirkstoff/die Wirkstoffe;

b) die Bestandteile der verwendeten Arzneiträgerstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der Adjuvanzien; Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Farbstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe, Marker usw.;

c) die Zusammensetzung, d. h. eine Auflistung aller Bestandteile der Darreichungsform und ihre Menge pro Einheit (einschließlich etwaiger Zuschläge), die Funktion der Bestandteile und ein Verweis auf ihre Qualitätsstandards (z. B. begleitende Monografien oder Herstellerspezifikationen);

d) begleitende(s) Lösungsmittel zur Rekonstituierung;

e) die Art des Behältnisses und seines Verschlusses, die für die Darreichungsform und gegebenenfalls für begleitende Lösungsmittel zur Rekonstituierung und Geräte verwendet werden. Wird die Vorrichtung nicht mit dem biologischen Tierarzneimittel geliefert, sind zweckdienliche Angaben zur Vorrichtung zu machen.

(2) Was die quantitative Zusammensetzung aller Wirkstoffe und Arzneiträgerstoffe der Tierarzneimittel betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden Wirkstoff oder Arzneiträgerstoff die Masse oder die Zahl der Einheiten biologischer Aktivität je Einnahme-, Masse- oder Volumeneinheit anzugeben.

(3) Wenn möglich, ist die biologische Aktivität je Masse- oder Volumeneinheit anzugeben. Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden; anderenfalls ist dies zu begründen. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Aktivität unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

(4) Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines biologischen Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 8 vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:

a) Bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls dort nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, die für alle diese Stoffe verpflichtend wird, und zwar unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch;

▼ M1

- b) Bei den übrigen Stoffen ist der von der WHO empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten;
- c) bei Farbstoffen ist die „E“-Nummer gemäß der Richtlinie 2009/35/EG zu verwenden.

IIIa.2A2. Produktentwicklung

Es ist eine Erklärung abzugeben, die unter anderem Folgendes umfasst:

- a) die Auswahl der Zusammensetzung und die Auswahl der Bestandteile, insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration;
- b) die Aufnahme eines Konservierungsmittels in die Zusammensetzung ist zu begründen;
- c) die Primärverpackung und die Eignung des Behältnisses und seines Verschlusssystems für Lagerung und Verwendung des Fertigprodukts. Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Fertigprodukt und Primärverpackung ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt;
- d) die mikrobiologischen Merkmale (mikrobiologische Reinheit und antimikrobielle Eigenschaften) und die Anwendungshinweise;
- e) die mögliche weitere Verpackung, gegebenenfalls eine äußere Umhüllung;
- f) die vorgeschlagenen Packungsgrößen in Bezug auf den vorgeschlagenen Verabreichungsweg, die Posologie und die Zieltierarten;
- g) etwaige Zuschläge in der Formulierung, um die Mindestwirksamkeit bei Ablauf der Haltbarkeit zu gewährleisten, mit Begründung;
- h) die Auswahl des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs und des Fertigprodukts;
- i) Unterschiede zwischen den Herstellungsprozessen, die zur Herstellung der in den klinischen Prüfungen verwendeten Chargen verwendet werden, und dem im Zulassungsantrag beschriebenen Prozess sind zu erörtern;
- j) wenn dem Fertigprodukt eine Dosiervorrichtung beigelegt ist, muss die Genauigkeit der Dosierung(en) nachgewiesen werden;
- k) wenn ein Begleittest für das Fertigprodukt empfohlen wird (z. B. ein Diagnoseversuch), müssen einschlägige Informationen über den Test angegeben werden.
- l) Diese Erläuterungen sind durch wissenschaftliche Daten über die Produktentwicklung zu erhärten.

▼ M1**IIIa.2A3. Charakterisierung****IIIa.2A3.1. Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale**

- (1) Die Charakterisierung eines biotechnologischen oder biologischen Stoffes (die die Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der biologischen Wirkung, der immunochemischen Eigenschaften, der Reinheit und der Verunreinigungen einschließt) mit geeigneten Techniken ist notwendig, um eine geeignete Spezifikation erstellen zu können. Eine ausschließliche Bezugnahme auf Literaturdaten ist nicht akzeptabel, es sei denn, dies ist durch Vorwissen von ähnlichen Molekülen für Änderungen, bei denen keine Sicherheitsbedenken bestehen, gerechtfertigt. Eine angemessene Charakterisierung muss in der Entwicklungsphase und, falls erforderlich, nach wesentlichen Prozessänderungen durchgeführt werden.
- (2) Es sind alle verfügbaren einschlägigen Informationen über die Primär-, Sekundär- und übergeordnete Struktur, einschließlich posttranslationaler (z. B. Glykoformen) und anderer Änderungen des Wirkstoffs, anzugeben.
- (3) Es sind Angaben zur biologischen Wirkung (d. h. zur spezifischen Fähigkeit oder Kapazität eines Produkts, eine definierte biologische Wirkung zu erzielen) zu machen. In der Regel muss die biologische Wirkung mit einer geeigneten, zuverlässigen und qualifizierten Methode bestimmt oder bewertet werden. Das Fehlen einer solchen Bestimmung ist zu begründen. Es ist bekannt, dass der Umfang der Charakterisierungsdaten während der Entwicklung zunehmen wird.
- (4) Die Gründe für die Auswahl der zur Charakterisierung verwendeten Methoden sind anzugeben und ihre Eignung ist zu begründen.

IIIa.2A3.2. Verunreinigungen

- (1) Es sind prozessbedingte Verunreinigungen (z. B. Proteine und DNA der Wirtszelle, Rückstände von Mitteln, auslaugbare Säulenbestandteile) und produktbedingte Verunreinigungen (z. B. Vorstufen, gespaltene Formen, Abbauprodukte, Aggregate) zu berücksichtigen. Es sind quantitative Angaben zu Verunreinigungen, einschließlich der Höchstmenge für die höchste Dosis, zu machen. Bei bestimmten prozessbedingten Verunreinigungen (z. B. Antischaummittel) kann eine Schätzung der Clearance gerechtfertigt sein.
- (2) Falls für bestimmte Verunreinigungen nur qualitative Daten vorgelegt werden, ist dies zu begründen.

IIIa.2B. Angaben über die Herstellungsweise

- (1) Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 beizufügen sind, sind so abzufassen, dass sie eine angemessene Beschreibung der Art der verwendeten Abläufe gestattet.
- (2) Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeiten jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die an der Herstellung, Prüfung und Chargenfreigabe beteiligt sind.
- (3) Die Beschreibung des Herstellungsprozesses umfasst mindestens:
 - a) die verschiedenen Herstellungsstufen, einschließlich der Herstellung des Wirkstoffs und der Beschreibung der Reinigungsschritte;

▼ **M1**

- b) es ist ein Prozessablaufdiagramm aller aufeinanderfolgenden Schritte vorzulegen, damit die Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens und die Risiken nachteiliger Auswirkungen auf die Fertigprodukte, wie z. B. mikrobiologische Kontamination, beurteilt werden können;
 - c) bei kontinuierlicher Herstellung, umfassende Angaben über die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität und gleichbleibenden Qualität jeder Charge des Fertigprodukts; Es sind Angaben darüber zu machen, wie eine Charge definiert ist, und über die vorgeschlagene(n) kommerzielle(n) Chargengröße(n);
 - d) Auflistung aller Stoffe in der jeweiligen Stufe ihres Einsatzes, einschließlich jener, die während des Herstellungsvorgangs nicht zurückgewonnen werden können;
 - e) die Mischung im Einzelnen mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe, einschließlich eines Beispiels für eine repräsentative Produktionscharge;
 - f) eine Liste der prozessbegleitenden Kontrollen einschließlich der Herstellungsstufe, in der sie durchgeführt werden, und der Akzeptanzkriterien;
 - g) bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführte Sterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.
- (4) Beschreibung, Dokumentation und Ergebnisse der Validierungs- und/oder Bewertungsstudien sind für wichtige Verfahrensschritte oder Gehaltsbestimmungen, die im Herstellungsprozess verwendet werden, vorzulegen (z. B. Validierung des Sterilisierungsverfahrens oder der aseptischen Verarbeitung oder Abfüllung), und die Validierung des gesamten Produktionsprozesses ist durch Vorlage der Ergebnisse von drei aufeinanderfolgenden Chargen, die nach der beschriebenen Methode hergestellt wurden, nachzuweisen.

IIIa.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe**

- (1) „Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Teils sind alle Bestandteile, einschließlich Wirkstoffen, die zur Herstellung des biologischen Tierarzneimittels verwendet werden. Zur Herstellung der Wirkstoffe verwendete Kulturmedien gelten als ein einziger Ausgangsstoff.
- (2) Die qualitative und quantitative Zusammensetzung muss angegeben werden, falls die Behörden der Auffassung sind, dass diese Informationen wichtig für die Qualität des Fertigprodukts und etwaige dadurch bedingte Risiken sind.
- (3) Wird für die Zubereitung dieser Kulturmedien Material tierischen Ursprungs verwendet, müssen auch die Tierart und das verwendete Gewebe daraus hervorgehen und die Übereinstimmung mit den einschlägigen Monografien, einschließlich der allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs, ist nachzuweisen.
- (4) Der Antragsteller hat Unterlagen vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass die Ausgangsstoffe, einschließlich Saatmaterial, Zellkulturen, Serumchargen und sonstigen Materials von Tierarten, die TSE übertragen

▼ M1

könnten, sowie die Herstellung des Tierarzneimittels den Anforderungen der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel sowie den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

- (5) Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.
- (6) Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen und ist gemäß den folgenden Bestimmungen vorzulegen.
- (7) Für die Ausgangsstoffe sind Analysezeugnisse zum Nachweis der Einhaltung der festgelegten Spezifikation vorzulegen.
- (8) Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen der Richtlinie 2009/35/EG genügen.
- (9) Die Verwendung von Antibiotika bei der Herstellung und von Konservierungsmitteln muss dem Europäischen Arzneibuch entsprechen.
- (10) Bei neuartigen Arzneiträgerstoffen, die erstmalig in der Union in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Arzneiträgerstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind. Für Farbstoffe werden die Konformitätserklärungen in Teil II.2C2 Punkte 3 und 4 als ausreichend angesehen.

IIIa.2C1. In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe

- (1) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Ausgangsstoffe; anderenfalls ist dies angemessen zu begründen.
- (2) Bei allen anderen Stoffen kann jeder Mitgliedstaat verlangen, dass bei der in seinem Hoheitsgebiet erfolgenden Herstellung die Vorschriften seines Arzneibuchs eingehalten werden.
- (3) Die Beschreibung der Analysemethoden kann durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.
- (4) Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen entsprechen den Angaben im Zulassungsantrag. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Prüfungen durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.
- (5) Die zuständigen Behörden können vom Antragsteller geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation oder sonstige Bestimmungen einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügen, um die Qualität der Stoffe zu gewährleisten. Die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden werden auf den vermuteten Mangel hingewiesen.

▼ **M1****IIIa.2C2. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe****IIIa.2C2.1. Ausgangsstoffe biologischer Herkunft**

- (1) Sofern Ausgangsstoffe wie Mikroorganismen, Gewebe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut) menschlichen oder tierischen Ursprungs oder biotechnologische Zellstrukturen für die Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, sind Herkunft (auch die geografische Herkunft) und Entstehung der Ausgangsstoffe zu beschreiben und durch Unterlagen zu belegen. Es sind die Herkunft, der allgemeine Gesundheitszustand und der immunologische Status der für die Herstellung verwendeten Tiere anzugeben und das Ausgangsmaterial muss aus genau definierten Bezugsquellen stammen.
- (2) Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und Viren) ist gemäß dem Europäischen Arzneibuch für Saatmaterial, einschließlich Zellkulturen und Serumpools, und, soweit möglich, für das Ausgangsmaterial, aus dem sie gewonnen wurden, nachzuweisen.
- (3) Angaben sind zu allen Stoffen biologischer Herkunft zu machen, die in einer der Herstellungsstufen verwendet werden. Die Angaben umfassen den Herstellungsvorgang, die Reinigungs-/Inaktivierungsverfahren sowie deren Validierung und alle prozessbegleitenden Kontrollverfahren, durch die die Qualität, Unbedenklichkeit und gleichbleibende Qualität des Fertigprodukts sichergestellt werden soll, sowie Einzelheiten zu allen Kontaminationsprüfungen, die an jeder Charge des Stoffes durchgeführt wurden. Etwaige besondere Vorichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsstoffs erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.
- (4) Sofern Ausgangsstoffe tierischen oder menschlichen Ursprungs verwendet werden, sind die Maßnahmen zu beschreiben, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass sie frei von Fremderregern sind. Wird das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material zu beseitigen oder so zu verarbeiten, dass das Risiko des Vorhandenseins mit einer validierten Behandlung verringert wird. Wird nach der Verarbeitung das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material nur unter der Voraussetzung zu verwenden, dass durch die weitere Verarbeitung des Produkts ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; die Beseitigung und/oder Inaktivierung solcher Fremderreger ist nachzuweisen.
- (5) Beim Einsatz von Zellkulturen ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl unverändert geblieben sind.
- (6) Für gentechnisch veränderte Ausgangsstoffe müssen diese Angaben Einzelheiten enthalten, wie die Beschreibung der Ausgangszellen oder -stämmen, den Aufbau des Expressionsvektors (Name, Herkunft, Funktion des Replikons, Promotor, Enhancer und andere Regulatoren), Kontrolle der effektiv eingefügten DNA- oder RNA-Sequenz, oligonukleotide Plasmidvektorsequenzen von Zellen, zur Kotransfektion verwendetes Plasmid, hinzugefügte oder entfernte Gene, biologische Eigenschaften des fertigen Konstrukts und der exprimierten Gene, Vervielfältigungszahl und genetische Stabilität.
- (7) Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem qualitativen Teil des Zulassungsantrags die gemäß Richtlinie 2001/18/EG vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.

▼ M1

- (8) Sofern erforderlich, sind Proben der biologischen Ausgangsstoffe oder der in den Prüfverfahren verwendeten Reagenzien vorzulegen, sodass die zuständige Behörde Kontrollprüfungen durchführen lassen kann.

IIIa.2C.2. Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft

- (1) Die Beschreibung muss in Form einer Monografie unter folgenden Titeln erfolgen:
- a) Der Name des Ausgangsstoffs, der den Vorschriften von Teil IIIa.2A1 Punkt 4 entspricht, ist durch handelsübliche oder wissenschaftliche Synonyme zu ergänzen;
 - b) Beschreibung des Ausgangsstoffs, in ähnlicher Form abgefasst wie eine Beschreibung im Europäischen Arzneibuch;
 - c) Funktion des Ausgangsstoffs;
 - d) Identifizierungsmethoden;
 - e) etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsmaterials erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

IIIa.2D. Kontrollen während des Herstellungsprozesses

- (1) Das Dossier muss Angaben zu den Kontrollen während der Herstellung enthalten, die an Zwischenherstellungsphasen durchgeführt werden, um die Konstanz des Herstellungsverfahrens und die gleichbleibende Qualität des Fertigprodukts festzustellen. Für jede Kontrolle sind Spezifikationen festzulegen und die Analysemethoden zu beschreiben. Eine Validierung der Kontrollen ist vorzusehen, sofern nicht anders begründet.
- (2) In der Spezifikation für die Wirkstoffcharge(n) sind Akzeptanzkriterien zusammen mit den Kontrollen festzulegen, die zur ausreichenden Kontrolle der Wirkstoffqualität verwendet werden. Eine Kontrolle auf biologische Aktivität ist vorzusehen, sofern nicht anders begründet. Für die Verunreinigungen sind unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten Obergrenzen festzulegen. Die mikrobiologische Qualität des Wirkstoffs muss angegeben werden. Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und Viren) ist gemäß dem Europäischen Arzneibuch nachzuweisen.
- (3) Gemäß der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung des Leidens führt.

IIIa.2E. Kontrollen am Fertigprodukt**IIIa.2E1 Spezifikation des Fertigprodukts**

Bei allen Kontrollen muss die Beschreibung der Verfahren zur Analyse des Fertigprodukts hinreichend detailliert für eine Qualitätsbeurteilung sein.

▼ **M1**

Sofern Testverfahren und Grenzwerte angewandt werden, die nicht in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder andernfalls in dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführt sind, muss, wenn geeignete Monografien vorliegen, der Nachweis erbracht werden, dass das Fertigprodukt den Qualitätsanforderungen jenes Arzneibuchs für die betreffende Darreichungsform entsprechen würde, wenn es im Einklang mit diesen Monografien geprüft würde. In dem Zulassungsantrag sind die Prüfungen anzugeben, die an repräsentativen Proben jeder Charge des Fertigprodukts durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Prüfungen, die am endgültigen unabgefüllten Produkt anstelle der daraus hergestellten Charge oder Chargen durchgeführt werden, ist gegebenenfalls anzugeben. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Prüfungen ist zu rechtfertigen. Akzeptanzkriterien für die Freigabe müssen angegeben und begründet werden. Die Validierung der am Fertigprodukt durchgeführten Kontrollen ist vorzulegen.

Für die Verunreinigungen sind unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten Obergrenzen festzulegen.

IIIa.2E2 **Methodenbeschreibungen und Validierung von Freigabeproofungen**

(1) Allgemeine Merkmale

Die Prüfung von allgemeinen Merkmalen erstreckt sich gegebenenfalls auf die Erscheinung des Fertigprodukts und physikalische, oder chemische Prüfungen, physikalische Merkmale wie pH-Wert, Osmolarität usw. Für jedes dieser Merkmale müssen vom Antragsteller in jedem einzelnen Fall Spezifikationen mit geeigneten Sicherheitskoeffizienten erstellt werden.

(2) Identifizierung und Potenzprüfung

Erforderlichenfalls ist auch eine spezifische Prüfung zur Identifizierung des Wirkstoffs durchzuführen. Gegebenenfalls kann die Identitätsprüfung mit der Potenzprüfung kombiniert werden.

Es ist eine Prüfung der Wirkung oder eine Prüfung zur Quantifizierung des Wirkstoffs oder eine Prüfung zur quantitativen Messung der Funktion (biologische/funktionelle Wirkung), die mit relevanten biologischen Eigenschaften verbunden ist, durchzuführen, um nachzuweisen, dass jede Charge die entsprechende Potenz enthält, um ihre Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten.

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

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

(3) Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs

Soweit erforderlich, sind an den Arzneiträgerstoffen zumindest Prüfungen zur Identifizierung durchzuführen. Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für alle anderen Bestandteile von Arzneiträgerstoffen, die im Verdacht stehen, zu Nebenwirkungen zu führen, zwingend vorgeschrieben. Falls zutreffend, sind Menge und Art des Adjuvans und seiner Bestandteile am Fertigprodukt zu überprüfen; andernfalls ist dies zu begründen.

▼ M1**(4) Prüfungen auf Sterilität und Reinheit**

Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und bakterielle Endotoxine, soweit relevant) ist gemäß dem Europäischen Arzneibuch nachzuweisen. Es sind geeignete Prüfungen zum Nachweis der Freiheit von Kontamination durch andere Stoffe entsprechend der Art des biologischen Tierarzneimittels, der Herstellungsmethode und -bedingungen durchzuführen. Werden routinemäßig weniger Prüfungen je Charge durchgeführt, als in dem einschlägigen Europäischen Arzneibuch vorgeschrieben sind, müssen diese für die Einhaltung der Monografie maßgeblich sein. Es sind Nachweise vorzulegen, dass das biologische Tierarzneimittel die Anforderungen erfüllen würde, würde es in vollem Umfang gemäß der Monografie geprüft.

(5) Feuchtigkeitsrückstände

Jede Charge eines lyophilisierten Produkts oder einer Tablette ist auf Feuchtigkeitsrückstände zu prüfen.

(6) Füllvolumen

Geeignete Prüfungen zum Nachweis des korrekten Füllvolumens müssen durchgeführt werden.

IIIa.2E3. Referenzstandards oder -materialien

Es sind Informationen über den Herstellungsprozess des Referenzmaterials anzugeben. Wenn während der Produktentwicklung mehr als ein Referenzstandard für eine bestimmte Prüfung verwendet wurde, muss eine Qualifizierungshistorie vorgelegt werden, die beschreibt, wie die Beziehung zwischen den verschiedenen Normen aufrechterhalten wurde.

Falls andere Referenzzubereitungen und -standards als im Europäischen Arzneibuch vorgesehen verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

IIIa.2F. Gleichbleibende Qualität der Chargen**IIIa.2F1. Wirkstoff**

Damit eine gleichbleibende Qualität des Wirkstoffs von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, sind Daten von repräsentativen Chargen vorzulegen.

IIIa.2F2. Fertigprodukt

Damit eine gleichbleibende Qualität von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, ist ein vollständiges Protokoll für drei aufeinanderfolgende und für die Routineproduktion repräsentative Chargen vorzulegen.

IIIa.2G. Haltbarkeitsversuche

- (1) Die Haltbarkeitsversuche umfassen die Haltbarkeit des Wirkstoffs und des Fertigprodukts, einschließlich gegebenenfalls des/der Lösungsmittel(s). Wenn der/die Wirkstoff(e) gelagert wird/werden, müssen die vorgesehenen Bedingungen und die Dauer der Lagerung auf der Grundlage von Haltbarkeitsdaten festgelegt werden; sie können entweder durch Prüfung der Wirkstoffe selbst oder durch entsprechende Prüfung des Fertigprodukts gewonnen werden.

▼ M1

- (2) Zu beschreiben sind die Prüfungen, die durchgeführt wurden, um die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, wie vom Antragsteller vorgeschlagen, zu erhärten. Diese Versuche müssen immer Echtzeitstudien sein; sie sind an mindestens drei repräsentativen Chargen durchzuführen, die im Einklang mit dem beschriebenen Produktionsverfahren hergestellt wurden, sowie an Produkten, die im endgültigen Behältnis gelagert sind; diese Versuche umfassen biologische und physikalisch-chemische Haltbarkeitsprüfungen, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, für das Fertigprodukt bis zum Ablauf der angegebenen Haltbarkeitsdauer.
- (3) Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter allen vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen. Die Ergebnisse der Haltbarkeitsstudie sind bei der Festlegung geeigneter Formulierungs- und Freigabespezifikationen zu berücksichtigen, um die Konformität des Produkts mit der angegebenen Haltbarkeitsdauer sicherzustellen.
- (4) Bei Arzneimitteln, die über das Futter verabreicht werden, müssen die Angaben bezüglich der Haltbarkeit, falls erforderlich, auch für die verschiedenen Stadien des Mischvorgangs bei Einhaltung der empfohlenen Anweisungen gemacht werden.
- (5) Muss das Fertigprodukt vor der Verabreichung rekonstituiert oder muss es in Trinkwasser verabreicht werden, sind genaue Angaben zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das entsprechend den Anweisungen rekonstituierte Produkt erforderlich. Zur Untermauerung der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte Produkt sind Daten vorzulegen.
- (6) Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme oder Öffnung des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.
- (7) Ist damit zu rechnen, dass sich bei einem Fertigprodukt Abbauprodukte bilden, so muss der Antragsteller diese Produkte mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Identifizierung und welche Prüfverfahren angewandt werden.
- (8) Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Haltbarkeitsdaten können bei hinreichender Begründung für Derivate dienen, die eines oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.
- (9) Die Wirksamkeit jeder Konservierungsart ist nachzuweisen. Angaben zur Wirksamkeit der Konservierungsmittel bei anderen, ähnlichen biologischen Tierarzneimitteln desselben Herstellers sind unter Umständen ausreichend.

IIIa.2H. Sonstige Informationen

In das Dossier können auch Informationen über die Qualität des biologischen Tierarzneimittels aufgenommen werden, die in Teil IIIa.2 bis IIIa.2G nicht erfasst sind.

IIIa.3. Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)

- (1) Der Studienbericht enthält Folgendes:
- a) eine Kopie der Studienplanung (Protokoll),
 - b) gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis eingehalten wurde,

▼ M1

- c) eine Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien,
 - d) eine Beschreibung und Begründung des Prüfsystems,
 - e) eine Beschreibung der erzielten Ergebnisse, die so ausführlich sein muss, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können,
 - f) gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse,
 - g) eine Erörterung der Ergebnisse mit Kommentaren zu OEL und NOEL sowie zu ungewöhnlichen Ergebnissen,
 - h) Name des Labors,
 - i) Name des Studienleiters,
 - j) Unterschrift und Datum,
 - k) Ort und Zeitraum der Durchführung der Studie,
 - l) Schlüssel für Abkürzungen und Kodizes, unabhängig davon, ob sie international anerkannt sind oder nicht,
 - m) Beschreibung von mathematischen und statistischen Verfahren.
- (2) Veröffentlichte Studien können akzeptiert werden, wenn sie eine ausreichende Menge an Daten und genügend Details enthalten, um eine unabhängige Bewertung zu ermöglichen. Die Versuchsmethoden sind so genau zu beschreiben, dass sie reproduziert werden können, und der Prüfer muss ihre Validität nachweisen. Zusammenfassungen von Studien, zu denen keine detaillierten Berichte vorliegen, stellen keine vollständigen Unterlagen dar. Zur Erfüllung bestimmter Sicherheitsanforderungen kann auf die EPMAR verwiesen werden, wenn der Stoff zuvor für die Festlegung von Rückstandshöchstmengen bewertet wurde. Wenn auf die EPMAR verwiesen wird, müssen keine Studien vorgelegt werden, die bereits im Rahmen der Rückstandshöchstmengen-Bewertung bewertet wurden; es sind nur neue Studien vorzulegen, die für die Bewertung der Rückstandshöchstmengen nicht verfügbar waren. Wenn der Verabreichungsweg (z. B. für den Anwender) nicht identisch ist mit dem gemäß der Verordnung (EU) 2018/78 verwendeten Weg, können neue Studien erforderlich sein.

IIIa.3A. Unbedenklichkeitsversuche

- (1) Die Unbedenklichkeitsunterlagen müssen zur Bewertung von Folgendem angemessen sein:
- a) der potenziellen Toxizität des Tierarzneimittels und aller gefährlichen oder unerwünschten Wirkungen bei den Zieltierarten, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können;
 - b) der potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können;
 - c) der potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.

▼ M1

- (2) In bestimmten Fällen ist es erforderlich, die Metaboliten der Ausgangsverbindung zu prüfen, wenn es sich bei diesen um die bedenklichen Rückstände handelt.
- (3) Ein Arzneiträgerstoff, der erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt wird, oder ein Arzneiträgerstoff, bei dem dies durch ein neue Darreichungsform geschieht, ist wie ein Wirkstoff zu behandeln.
- (4) Alle in Teil IIIa.3A aufgeführten Abschnitte müssen behandelt werden. Je nach Art des Produkts sind bestimmte Abschnitte möglicherweise nicht relevant und Studien können, sofern gerechtfertigt, weggelassen werden.

IIIa.3A1. Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe:

- a) internationaler Freiname (INN),
- b) IUPAC-Bezeichnung,
- c) Nummer des Chemical Abstracts Service (CAS-Nummer),
- d) therapeutische, pharmakologische und chemische Klassifizierung,
- e) Synonyme und Abkürzungen,
- f) Strukturformel,
- g) Molekularformel,
- h) Molekulargewicht,
- i) Verunreinigungsgrad,
- j) qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen,
- k) Beschreibung physikalischer Eigenschaften,
- l) Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, ausgedrückt in g/l mit Temperaturangabe,
- m) Lichtbrechung, optische Rotation usw.,
- n) Formulierung des Arzneimittels.

IIIa.3A2. Pharmakologie

- (1) Pharmakologische Untersuchungen sind zur Klärung der Mechanismen, die die therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels herbeiführen, von fundamentaler Bedeutung, weshalb an Zieltierarten und gegebenenfalls Nichtzieltierarten durchgeführte pharmakologische Untersuchungen aufgenommen werden sollten. Gegebenenfalls kann ein Querverweis auf die in Teil 4 des Dossiers eingereichten Studien erfolgen.
- (2) Pharmakologische Untersuchungen können auch zum Verständnis toxikologischer Phänomene beitragen. Wenn ein Tierarzneimittel bei Ausbleiben einer toxischen Reaktion oder bei Dosen, die so niedrig sind, dass kein toxischer Effekt auftritt, pharmakologische Wirkungen aufweist, sind Letztere bei der Bewertung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels in Betracht zu ziehen.

▼ M1

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

IIIa.3A2.1. Pharmakodynamik

Zum besseren Verständnis etwaiger Nebenwirkungen in den Tierstudien sind Informationen über den Wirkungsmechanismus der Wirkstoffe sowie über die primären und sekundären pharmakodynamischen Wirkungen vorzulegen. Detaillierte Angaben zu den pharmakodynamischen Eigenschaften, die sich auf die therapeutische Wirksamkeit beziehen, sind in Teil 4A des Dossiers zu melden.

IIIa.3A2.2. Pharmakokinetik

Es sind Daten zum Verhalten des Wirkstoffs und seiner Metaboliten bei den Versuchstieren vorzulegen, die Angaben zu Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME) enthalten. Zur Ermittlung der entsprechenden Exposition sind die Daten mit den Dosis-Wirkungs-Ergebnissen der pharmakologischen und toxikologischen Studien in Beziehung zu setzen.

IIIa.3A3. Toxikologie

- (1) Die Toxikologieunterlagen müssen den Leitlinien der Agentur über den allgemeinen Ansatz für Prüfungen sowie den Leitlinien für spezielle Studien entsprechen. Dieser Leitfaden enthält toxikologische Daten, die für die Feststellung der Anwendersicherheit und die Bewertung der schädlichen Auswirkungen bei Zieltieren und auf die Umwelt erforderlich sind.
- (2) Die Toxizitätsstudien sind nicht mit dem formulierten Produkt, sondern mit den Wirkstoffen durchzuführen, sofern nicht spezifisch etwas anderes vorgeschrieben ist.
- (3) Tierexperimentelle Studien sind an etablierten Stämmen von Versuchstieren durchzuführen, für die (vorzugsweise) historische Daten vorliegen.

IIIa.3A3.1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung

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

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

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

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

▼ M1**IIIa.3A3.2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung**

Die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, physiologische und/oder pathologische Veränderungen infolge wiederholter Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Wirkstoffkombination festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

Normalerweise ist eine Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung an einer Versuchstierart ausreichend. Diese Untersuchung kann durch eine Untersuchung am Zieltier ersetzt werden. Häufigkeit und Weg der Verabreichung sowie die Dauer des Versuchs sind unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen klinischen Anwendungsbedingungen und/oder Exposition der Anwender anzusetzen. Der Antragsteller muss Umfang und Dauer der Studien sowie die gewählten Dosierungen begründen.

IIIa.3A3.3. Verträglichkeit bei der Zieltierart

Alle Anzeichen von Unverträglichkeit, die bei der Zieltierart im Verlauf der üblicherweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführten Versuche aufgetreten sind, müssen gemäß den Anforderungen in Teil IIIa.4A4 (Verträglichkeit bei den Zieltierarten) zusammenfassend angegeben werden. Die betreffenden Untersuchungen, die Dosierungen, die die Unverträglichkeit hervorgerufen haben, sowie die betreffenden Arten und Rassen sind zu beschreiben. Ferner sind alle unerwarteten physiologischen Veränderungen im Detail anzugeben. Teil 4 des Dossiers muss die vollständigen Berichte dieser Studien enthalten.

IIIa.3A3.4. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**(1) Studie zu den Wirkungen auf die Fortpflanzung**

Für Produkte, die zur Verwendung bei Zuchttieren bestimmt sind, sind Reproduktionsstudien in Übereinstimmung mit VICH GL43 vorzulegen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Versuchstieren werden für die Bewertung der Auswirkungen auf den Anwender nicht erwartet.

(2) Studie zur Entwicklungstoxizität

Für die Bewertung der Wirkungen bei der Zieltierart sind Studien zur Entwicklungstoxizität nicht erforderlich für Produkte, die nur zur Verwendung bei nicht zu Zuchtzwecken gehaltenen Tieren bestimmt sind. Für andere Produkte ist eine Studie zur Entwicklungstoxizität an mindestens einer Tierart durchzuführen, die die Zieltierart sein kann.

Zur Bewertung der Anwendersicherheit sind in allen Fällen, in denen eine signifikante Exposition des Anwenders zu erwarten ist, Standardtests zur Entwicklungstoxizität in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage etablierter Leitlinien (einschließlich VICH GL32 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

IIIa.3A3.5. Genotoxizität

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

▼ M1

An dem/den Wirkstoff(en) ist in der Regel eine Standardbatterie von Genotoxizitätstests in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL23 und OECD-Tests) durchzuführen.

IIIa.3A3.6. Kanzerogenität

Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Prüfung auf Kanzerogenität sind die Ergebnisse von Genotoxizitätsprüfungen, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und die Ergebnisse von Untersuchungen auf Toxizität bei wiederholter Verabreichung zu berücksichtigen, die das Potenzial für hyper-/neoplastische Veränderungen haben können.

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

Die Prüfung der Kanzerogenität ist nach Standardprüfungen auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL28 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

IIIa.3A3.7. Ausnahmen

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

- a) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Aufnahme des Tierarzneimittels durch das Tier zu erwarten oder
- b) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Exposition des Anwenders des Tierarzneimittels zu erwarten.

IIIa.3A4. Sonstige Anforderungen**IIIa.3A4.1. Spezielle Untersuchungen**

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

Für Produkte, bei denen es zu einer Exposition von Haut und Augen kommen kann, sind Studien zur Reizung und Sensibilisierung vorzulegen. Diese Studien werden normalerweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführt.

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

▼ M1**IIIa.3A4.2. Beobachtungen beim Menschen**

Es sind Informationen dazu vorzulegen, ob die pharmakologisch wirksamen Stoffe des Tierarzneimittels als Arzneimittel in der Humantherapie verwendet werden. Trifft dies zu, sind alle am Menschen in veröffentlichten Studien festgestellten Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen) und deren Ursachen zusammenzustellen, sofern sie für die Beurteilung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels von Bedeutung sein können; wenn Bestandteile der Tierarzneimittel als solche bzw. aus Sicherheitsgründen nicht mehr als Arzneimittel in der Humantherapie angewandt werden, ist dies zu begründen, sofern diese Daten öffentlich zugänglich sind.

IIIa.3A4.3. Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko beim Menschen

Die in diesem Punkt genannten Datenanforderungen beziehen sich auf antibakterielle Stoffe und sind möglicherweise nicht in vollem Umfang auf andere Arten von antimikrobiellen Wirkstoffen (nämlich Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika); für andere als antibakterielle Stoffe, für die das Vorhandensein einer antimikrobiellen Resistenz belegt ist, können gegebenenfalls dieselben Anforderungen befolgt werden.

Es sind Daten über das mögliche Auftreten resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten erforderlich, die für die menschliche Gesundheit von Bedeutung sind und mit der Verwendung von Tierarzneimitteln in Zusammenhang stehen. Dabei ist besonders wichtig, durch welchen Mechanismus sich derartige Resistenzen entwickeln und selektieren. Falls erforderlich, müssen Maßnahmen vorgeschlagen werden, durch die sich die Entwicklung einer Resistenz gegen den Verwendungszweck des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

Sind solche Resistenzdaten für die klinische Anwendung des Produkts bei Zieltierarten relevant, ist dies gemäß Teil III.4A2 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil IIIa.4A2 aufgeführten Angaben zu machen.

- (1) Für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere muss die Risikobewertung Folgendes umfassen:
 - a) die Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten (zoonotische und/oder kommensale Bakterien) und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden (Gefahrenidentifizierung);
 - b) die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der identifizierten Gefahren, die von der Zieltierart aufgrund der Verwendung des betreffenden Tierarzneimittels ausgehen;
 - c) die Wahrscheinlichkeit einer späteren Exposition des Menschen gegenüber der/den identifizierten Gefahr(en) über den lebensmittelbedingten Weg oder durch direkten Kontakt und die sich daraus ergebenden Folgen für die menschliche Gesundheit (schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit). Leitlinien sind in VICH GL27 und den EU-Leitlinien verfügbar.
- (2) Bei Heimtieren ist das Risiko für die menschliche oder öffentliche Gesundheit wie folgt zu prüfen:
 - a) durch Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden;

▼ M1

b) durch eine Abschätzung der Exposition von zoonotischen und kommensalen Bakterien bei der Zieltierart auf der Grundlage der Anwendungsbedingungen des betreffenden Tierarzneimittels;

c) durch Berücksichtigung der späteren Exposition des Menschen gegenüber AMR und der daraus resultierenden Folgen für die menschliche Gesundheit.

(3) Resistenzen in der Umwelt müssen angegangen werden.

IIIa.3A5. Anwendersicherheit

In diesem Abschnitt zur Anwendersicherheit ist eine Bewertung der in Teil IIIa.3A bis IIIa.3A4 festgestellten Wirkungen aufzunehmen, und diese Wirkungen sind mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung zu setzen, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Anwendersicherheit ist in Übereinstimmung mit den Richtlinien des CVMP zu behandeln.

IIIa.3A6. Umweltverträglichkeitsprüfung**IIIa.3A6.1. Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen**

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

(2) Diese Beurteilung besteht aus zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien anzugeben. Die potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel sowie das Ausmaß des mit einer solchen Exposition verbundenen Risikos sind unter Berücksichtigung folgender Elemente anzugeben:

a) der Zieltierarten und der vorgeschlagenen Anwendungsschemata;

b) der Verabreichungsart, insbesondere des wahrscheinlichen Ausmaßes eines direkten Eintritts des Arzneimittels in Umweltsysteme;

c) der möglichen Ausscheidung des Arzneimittels, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere; der Persistenz in derartigen Ausscheidungen;

d) der Beseitigung ungenutzten Tierarzneimitteln oder anderer Abfälle.

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

▼ M1

Bei Produkten, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tierarten bestimmt sind, werden persistente, bioakkumulierbare und toxische (PBT) oder sehr persistente und sehr bioakkumulierbare (vPvB) Stoffe gemäß den Kriterien in Anhang XIII der REACH-Verordnung eingestuft und gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien für die PBT- und vPvB-Bewertung von Stoffen in Tierarzneimitteln bewertet.

IIIa.3A6.2. Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen

- (1) Bei einem Tierarzneimittel, das genetisch veränderte Organismen enthält oder aus solchen besteht, muss der Antrag die Unterlagen gemäß Artikel 2 und Teil C der Richtlinie 2001/18/EG umfassen.
- (2) Potenzielle nachteilige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die durch den Gentransfer von GVO auf andere Organismen auftreten können oder sich aus genetischen Veränderungen ergeben, sind von Fall zu Fall genau zu bewerten. Ziel einer solchen Umweltverträglichkeitsprüfung ist es, mögliche direkte und indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen des GVO auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt (einschließlich Pflanzen und Tiere) zu ermitteln und zu bewerten; sie ist nach den Grundsätzen von Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG durchzuführen.

IIIa.3B. Rückstandsversuche

- (1) Für diesen Punkt gelten die Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Rates.
- (2) Mit der Untersuchung des Abbaus von Rückständen in essbaren Geweben oder von Eiern, Milch und Honig (gegebenenfalls Wachs), die von behandelten Tieren gewonnen wurden, soll festgestellt werden, unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang Rückstände in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln bestehen bleiben. Außerdem dienen diese Untersuchungen dazu, Wartezeiten festzulegen.
- (3) Bei Tierarzneimitteln, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, muss aus den Rückstandsunterlagen Folgendes hervorgehen:
 - a) in welchem Umfang und wie lange Rückstände der Tierarzneimittel oder deren Metaboliten in den essbaren Geweben oder in Milch, Eiern und/oder Honig (gegebenenfalls Wachs) der behandelten Tiere bestehen bleiben;
 - b) dass es möglich ist, realistische Wartezeiten festzulegen, die in der Tierzucht auch praktisch eingehalten werden können, um alle Risiken für die Gesundheit der Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, zu vermeiden;
 - c) dass die Analyseverfahren, die für die Untersuchung des Abbaus von Rückständen verwendet werden, hinreichend validiert sind, sodass mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die vorgelegten Rückstandsdaten als Grundlage für die Festsetzung einer Wartezeit ausreichen.

▼ M1**IIIa.3B1. Identifizierung des Arzneimittels**

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

- a) Zusammensetzung;
- b) physikalische und chemische Versuchsergebnisse (Stärke und Reinheit) für die betreffenden Chargen;
- c) Identifizierung der Charge.

IIIa.3B2. Abbau von Rückständen

- (1) Zweck dieser Versuche, durch die die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der Rückstände im Zieltier nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels abgebaut werden, ist die Bestimmung von Wartezeiten, die erforderlich sind, um sicherzustellen, dass in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, keine Rückstände vorhanden sind, die eine Gefahr für den Verbraucher darstellen könnten.
- (2) Der aktuelle Stand der Rückstandshöchstmengen für die Bestandteile des Tierarzneimittels bei den betreffenden Zieltierarten ist zu melden.
- (3) Die Menge der vorhandenen Rückstände ist zu einer ausreichenden Anzahl von Zeitpunkten zu bestimmen, nachdem die Versuchstiere die letzte Dosis des Tierarzneimittels erhalten haben. Die Studien an Säugetieren und Vögeln sind gemäß VICH GL48 und anderen einschlägigen Leitlinien durchzuführen. Rückstandsuntersuchungen bei Honig sind gemäß VICH GL56 und Untersuchungen über den Rückstandsabbau bei im Wasser lebenden Tierarten gemäß VICH GL57 durchzuführen.
- (4) Die Begründung für die vorgeschlagene Wartezeit ist auf die Bewertung zu stützen.

IIIa.3B3. Methoden zur Rückstandsanalyse

- (1) Die Studie(n) über den Abbau von Rückständen, das/die Analyseverfahren und dessen/deren Validierung sind gemäß VICH GL49 durchzuführen.
- (2) Die Eignung der vorgeschlagenen Analysemethoden ist in Bezug auf den wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung zu bewerten.

IIIa.4. Teil 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**IIIa.4A. Vorklinische Studien**

Vorklinische Studien dienen der Untersuchung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts bei der Zieltierart und sind erforderlich, um die pharmakologische Aktivität, die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Dosis und das Dosierungsintervall, die (etwaigen) Resistenzen und die Verträglichkeit des Produkts bei der Zieltierart zu ermitteln.

IIIa.4A1. Pharmakologie**IIIa.4A1.1. Pharmakodynamik**

- (1) Die pharmakodynamischen Wirkungen der im Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoffe sind zu charakterisieren.

▼ M1

- (2) Die Wirkungsweise und die pharmakologischen Auswirkungen, auf denen die empfohlene praktische Anwendung basiert, wird angemessen beschrieben, was auch für die (etwaigen) Nebenwirkungen gilt. Generell sind die Wirkungen auf die wichtigsten Körperfunktionen zu untersuchen. Die Ergebnisse sind quantitativ darzustellen (beispielsweise durch Dosis-Wirkungs-Kurven, Zeit-Wirkungs-Kurven usw.) und sofern möglich durch Vergleich mit einem Stoff, dessen Wirkung gut bekannt ist. Wird für einen Stoff eine stärkere Wirkung behauptet, ist der Unterschied nachzuweisen und aufzuzeigen, dass er statistisch signifikant ist.
- (3) Jeder Einfluss der anderen Eigenschaften des Arzneimittels (wie etwa der Verabreichungsweg oder die Formulierung) auf die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes muss untersucht werden.
- (4) Sofern es sich bei den Versuchsmethoden nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so genau zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind und ihre Validierung nachgewiesen wird. Die Versuchsergebnisse sind klar darzulegen und das Ergebnis etwaiger statistischer Vergleiche ist zu unterbreiten.
- (5) Sofern keine angemessenen Gegenargumente vorgelegt werden können, ist jede quantitative Änderung von Reaktionen aufgrund wiederholter Verabreichung des Stoffes ebenfalls zu untersuchen.

IIIa.4A1.2. Pharmakokinetik

- (1) Im Rahmen einer Beurteilung der klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart sind Angaben über die grundlegenden pharmakokinetischen Abläufe bei einem Wirkstoff erforderlich, insbesondere wenn es sich um einen neuen Stoff oder eine neue Formulierung handelt.
- (2) Die Zielsetzung pharmakokinetischer Studien bei der Zieltierart kann in folgende vier Kernbereiche unterteilt werden:
 - a) Beschreibung der grundlegenden pharmakokinetischen Eigenschaften (nämlich Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung) des Wirkstoffes in der Formulierung;
 - b) Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema, Plasma- und Gewebekonzentration im zeitlichen Verlauf und pharmakologischen, therapeutischen oder toxischen Wirkungen;
 - c) gegebenenfalls Vergleich der pharmakokinetischen Parameter der verschiedenen Zieltierarten und Untersuchung der Frage, ob etwaige Unterschiede zwischen den Arten Folgen für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart haben;
 - d) gegebenenfalls Vergleich der Bioverfügbarkeit, um den Abgleich von Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsinformationen zwischen verschiedenen Produkten, Darreichungsformen, Stärken oder Verabreichungswegen zu erhärten oder um die Auswirkungen von Änderungen in der Herstellung oder Zusammensetzung zu vergleichen, einschließlich Pilotformulierungen und endgültiger Formulierungen.
- (3) Bei der Zieltierart sind pharmakokinetische Studien in der Regel als Ergänzung der pharmakodynamischen Studien für eine fundierte Festlegung von sicheren und wirksamen Dosierungsschemata (Verabreichungsweg und -ort, Dosis, Dosierungsintervalle, Anzahl der Verabreichungen usw.) erforderlich. Zusätzliche pharmakokinetische Studien können erforderlich werden, um Dosierungsschemata im Einklang mit bestimmten Populationsvariablen festlegen zu können.

▼ M1

(4) Wurden pharmakokinetische Studien gemäß Teil 3 des Dossiers eingereicht, können Querverweise auf diese Studien aufgenommen werden.

(5) Für fixe Kombinationen wird auf Abschnitt IV verwiesen.

IIIa.4A2. Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren

(1) Für betroffene biologische Tierarzneimittel (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe und Antiparasitika) sind Angaben über derzeitige Resistenzen (falls zutreffend) und über das potenzielle Auftreten von Resistenzen von klinischer Relevanz für die vorgesehene Indikation bei der Zieltierart vorzulegen. Soweit möglich, sind Informationen über die Resistenzmechanismen, die molekulargenetische Grundlage der Resistenzen und die Rate der Übertragung von Resistenzdeterminanten vorzulegen. Soweit relevant, müssen Informationen zu Ko- und Kreuzresistenzen vorgelegt werden. Der Antragsteller muss Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Resistenzentwicklung bei Organismen von klinischer Relevanz infolge der vorgesehenen Verwendung des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

(2) Resistenzen, die ein Risiko für den Menschen darstellen können, sind in Teil 3 des Antragsdossiers zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil 3 des Dossiers aufgeführten Angaben zu machen.

IIIa.4A3. Dosisermittlung und -bestätigung

(1) Es sind geeignete Daten vorzulegen, um die vorgeschlagene Dosis, das Dosierungsintervall, die Dauer der Behandlung und ein etwaiges Wiederbehandlungsintervall zu begründen.

(2) Für Studien, die unter Feldbedingungen durchgeführt werden, sind sachdienliche Informationen vorzulegen, wie bei den klinischen Studien dargestellt.

IIIa.4A4. Verträglichkeit bei den Zieltierarten

(1) Die lokale und systemische Verträglichkeit des Tierarzneimittels ist bei den Zieltierarten zu untersuchen. Zweck der Unbedenklichkeitsversuche bei Zieltierarten ist es, Anzeichen von Unverträglichkeit zu beschreiben und einen angemessenen Sicherheitsspielraum bei Anwendung der empfohlenen Verabreichungswege aufzuzeigen. Dies lässt sich durch Erhöhung der Dosis und/oder durch Verlängerung der Behandlungsdauer erreichen.

(2) Der Studienbericht muss detaillierte Angaben zu allen erwarteten pharmakologischen Wirkungen und allen Nebenwirkungen enthalten. Die Durchführung von Unbedenklichkeitsversuchen bei Zieltierarten erfolgt in Übereinstimmung mit den VICH-Leitlinien und den einschlägigen von der Agentur veröffentlichten Leitlinien. Andere vor-klinische und klinische Studien sowie einschlägige Informationen aus der veröffentlichten Literatur können ebenfalls Informationen zur Sicherheit bei der Zieltierart liefern.

IIIa.4B. Klinische Prüfungen**IIIa.4B1. Allgemeine Grundsätze**

(1) Klinische Prüfungen sind unter Berücksichtigung der VICH-Leitlinien und der von der Agentur veröffentlichten sachdienlichen Leitlinien zu planen und durchzuführen und es ist darüber zu berichten. Daten aus klinischen Prüfungen, die außerhalb der Union durchgeführt wurden, dürfen nur dann zur Bewertung eines Zulassungsantrags herangezogen werden, wenn diese Daten ausreichend repräsentativ für die Situation in der EU sind.

▼ M1

- (2) Experimentelle Daten, wie z. B. Sondierungs-/Pilotversuche, oder Ergebnisse aus nichtexperimentellen Ansätzen müssen durch Daten, die unter normalen Feldbedingungen erhalten wurden, bestätigt werden; anderenfalls ist dies zu begründen.
- (3) Zweck der klinischen Prüfung ist es, unter Feldbedingungen die Sicherheit für die Zieltierart und die Wirksamkeit eines Tierarzneimittels unter normalen Bedingungen der Tierhaltung und/oder im Rahmen einer normalen tierärztlichen Praxis zu untersuchen. Sie müssen die Wirkung des Tierarzneimittels nach Verabreichung an die vorgesehene Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas und des/der vorgeschlagenen Verabreichungsweges/-wege nachweisen. Der Aufbau der Prüfung zielt darauf ab, Indikationen zu erhärten und Gegenanzeigen je nach Tierart, Alter, Rasse und Geschlecht sowie die Anweisungen zum Gebrauch des Tierarzneimittels und mögliche Nebenwirkungen zu spezifizieren.
- (4) Alle veterinärklinischen Prüfungen sind entsprechend einem detaillierten Prüfplan durchzuführen. Bei Formulierungen, die zur Anwendung in veterinärklinischen Prüfungen in der Union bestimmt sind, ist der Hinweis „Nur für veterinärklinische Prüfungen“ deutlich sichtbar und unlöschbar auf der Etikettierung anzubringen.
- (5) Von anderweitig begründeten Ausnahmen abgesehen, sind klinische Prüfungen mit Kontrolltieren (kontrollierte klinische Prüfungen) durchzuführen. Die Ergebnisse, die zur Wirksamkeit des neuen Produkts erzielt wurden, sollten mit jenen bei Zieltierarten verglichen werden, die ein in der Union zugelassenes Tierarzneimittel, das einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagenen Indikationen bei derselben Zieltierart zugelassen ist, oder ein Placebo oder gar keine Behandlung erhalten haben. Alle erzielten Ergebnisse, ob positiv oder negativ, sind zu melden.
- (6) Bei Entwurf des Prüfplans, Analyse und Bewertung der klinischen Prüfungen sind feststehende statistische Grundsätze in Übereinstimmung mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu befolgen, sofern nicht anders begründet.

IIIa.4B2. Dokumentation

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

IIIa.4B2.1. Ergebnisse der vorklinischen Studien

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

- a) Versuche zum Nachweis pharmakologischer Aktivität;
- b) Versuche zum Nachweis der pharmakodynamischen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung zugrunde liegen;
- c) Versuche zum Nachweis des pharmakokinetischen Hauptprofils;
- d) Versuche zum Nachweis der Sicherheit für die Zieltiere;

▼ M1

- e) Versuche zur Bestimmung und Bestätigung der Dosis (einschließlich Dosisintervall, Behandlungsdauer und etwaiges Wiederbehandlungsintervall);
- f) Versuche und Untersuchungen zu Resistenzen, falls zutreffend.

Sofern während der Versuche unerwartete Ergebnisse auftreten, sind diese Ergebnisse ausreichend anzugeben. Außerdem sind in allen vorklinischen Studienberichten folgende Angaben vorzulegen:

- a) eine Zusammenfassung;
- b) ein Studienprotokoll;
- c) eine detaillierte Beschreibung der Ziele, der Konzeption und Durchführung, einschließlich angewandter Methoden, Geräte und Materialien, mit Angaben wie Tierart, Alter, Gewicht, Geschlecht, Anzahl, Rasse oder Stamm der Tiere, Identifizierung der Tiere, Dosis sowie Verabreichungsweg und -schema;
- d) eine statistische Analyse der Ergebnisse;
- e) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart.

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

IIIa.4B2.2. Ergebnisse der klinischen Prüfungen

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

Der Zulassungsinhaber des Tierarzneimittels muss alle notwendigen Vorkehrungen treffen, um sicherzustellen, dass die Originalunterlagen, die die Grundlage der vorgelegten Daten darstellen, mindestens fünf Jahre nach Ablauf der Zulassung aufbewahrt werden.

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

- a) Anzahl der Kontroll- und Versuchstiere, die entweder individuell oder kollektiv behandelt wurden, mit einer Aufschlüsselung in Bezug auf Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;
- b) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen herausgenommenen Tiere mit entsprechender Begründung;
- c) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie:
 - i) keine Behandlung erhalten haben,
 - ii) ein Placebo erhalten haben,

▼ **M1**

- iii) ein anderes in der EU zugelassenes Tierarzneimittel erhalten haben, welches einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagene(n) Indikation(en) bei denselben Zieltierarten zugelassen ist oder
- iv) den in Prüfung befindlichen Wirkstoff in einer anderen Formulierung bzw. auf einem anderen Verabreichungsweg erhalten haben;
- d) Häufigkeit des Auftretens der beobachteten Nebenwirkungen;
- e) gegebenenfalls Beobachtungen zur Auswirkung auf die Nutzleistung der Tiere;
- f) ausführliche Angaben zu Versuchstieren, die wegen ihres Alters sowie der Zucht- oder Fütterungsmethoden oder angesichts ihres Verwendungszwecks größeren Risiken ausgesetzt sein können, oder zu Tieren, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besondere Aufmerksamkeit erfordert;
- g) eine statistische Auswertung der Ergebnisse.

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

ABSCHNITT IIIb

ANFORDERUNGEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Die nachstehenden Anforderungen gelten für immunologische Tierarzneimittel gemäß der in Artikel 4 Absatz 5 enthaltenen Definition, sofern in Abschnitt IV nicht anders vorgesehen.

IIIb.1. Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen

Es wird auf Abschnitt I verwiesen.

IIIb.2. Teil 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische und mikrobiologische Informationen)**IIIb.2.A. Produktbeschreibung****IIIb.2A1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

- (1) Unter „qualitativer Zusammensetzung“ aller Bestandteile des immunologischen Tierarzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung:
 - a) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe;
 - b) der Bestandteile des Adjuvans;
 - c) der Bestandteile anderer Arzneiträgerstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Farbstoffen, Geschmacks- und Aromastoffen, Markern usw.;
 - d) begleitende Lösungsmittel zur Rekonstituierung.

▼ M1

- (2) Diese unter Punkt 1 genannten Daten sind durch alle anderen sachdienlichen Daten über die Art der Primärverpackung und gegebenenfalls der äußeren Umhüllung sowie erforderlichenfalls über die Art ihres Verschlusses zu ergänzen; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das immunologische Tierarzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die zusammen mit dem Arzneimittel abgegeben werden. Wird die Vorrichtung nicht mit dem immunologischen Tierarzneimittel geliefert, sind zweckdienliche Angaben zur Vorrichtung zu machen, sofern dies für die Beurteilung des Arzneimittels erforderlich ist.
- (3) Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines immunologischen Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 8 vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:
- a) Bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls dort nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, die für alle diese Stoffe verpflichtend wird, und zwar unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch;
 - b) Bei den übrigen Stoffen ist der von der WHO empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten;
 - c) Bei Farbstoffen ist die „E“-Nummer gemäß der Richtlinie 2009/35/EG zu verwenden.
- (4) Was die quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe eines immunologischen Tierarzneimittels betrifft, so ist, sofern möglich, die Anzahl der Organismen, der spezifische Proteingehalt, die Masse, die Zahl der internationalen Einheiten oder Einheiten biologischer Aktivität entweder je Dosierungseinheit oder Volumen und, in Bezug auf das Adjuvans und die Bestandteile der Arzneiträgerstoffe, die Masse oder das Volumen von jedem einzelnen von ihnen unter angemessener Berücksichtigung der im Teil IIb.2B. genannten Einzelheiten genau anzugeben.
- (5) Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden.
- (6) Die Einheiten biologischer Aktivität, für die keine veröffentlichten Daten bestehen, sind so auszudrücken, dass eine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit der Bestandteile getroffen wird, z. B. der Ergebnisse der Titer- und Potenztests des Fertigprodukts.
- (7) Die Zusammensetzung ist in Form von Mindestmengen und gegebenenfalls mit Höchstmengen anzugeben.

IIIb.2A2. Produktentwicklung

- (1) Es sind Erläuterungen zu geben, die sich unter anderem auf folgende Punkte beschränken:
- a) die Auswahl der Zusammensetzung und die Auswahl der Bestandteile, insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration;
 - b) die Aufnahme eines Konservierungsmittels in die Zusammensetzung ist zu begründen;

▼ M1

- c) die Primärverpackung und die Eignung des Behältnisses und seines Verschlusssystems für Lagerung und Verwendung des Fertigprodukts. Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Fertigprodukt und Primärverpackung ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt;
 - d) die mögliche weitere Verpackung, gegebenenfalls eine äußere Umhüllung;
 - e) die vorgeschlagenen Packungsgrößen in Bezug auf den vorgeschlagenen Verabreichungsweg, die Posologie und die Zieltierarten;
 - f) etwaige Zuschläge in der Formulierung, um die Mindestpotenz/den Mindestantigengehalt bei Ablauf der Haltbarkeit zu gewährleisten, mit Begründung;
 - g) die Auswahl des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs und des Fertigprodukts;
 - h) Unterschiede zwischen den Herstellungsprozessen, die zur Herstellung der in den klinischen Prüfungen verwendeten Chargen verwendet werden, und dem im Zulassungsantrag beschriebenen Prozess sind zu erörtern;
 - i) wenn ein Begleittest für das Fertigprodukt empfohlen wird (z. B. Diagnoseversuch), müssen einschlägige Informationen über den Test angegeben werden.
- (2) Diese Erläuterungen sind durch wissenschaftliche Daten über die Produktentwicklung zu erhärten.

IIIb.2B. Angaben über die Herstellungsweise

- (1) Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 beizufügen sind, sind so abzufassen, dass sie eine geeignete Beschreibung der Art der verwendeten Abläufe gestattet, darunter die Bestimmung der Schlüsselphasen im Produktionsprozess.
- (2) Die Beschreibung des Herstellungsprozesses umfasst mindestens:
- a) die verschiedenen Herstellungsstufen (einschließlich Antigenproduktion und Reinigungsverfahren), zusammen mit einem Prozessablaufdiagramm aller aufeinanderfolgenden Schritte, damit die Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens und die Risiken nachteiliger Auswirkungen auf die Fertigprodukte, wie z. B. mikrobiologische Kontamination, beurteilt werden können;
 - b) bei kontinuierlicher Herstellung, umfassende Angaben über die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität und gleichbleibenden Qualität jeder Charge des Fertigprodukts; Es sind Angaben darüber zu machen, wie eine Charge definiert ist, und über die vorgeschlagene(n) kommerzielle(n) Chargengröße(n);
 - c) Auflistung aller Stoffe in der jeweiligen Stufe ihres Einsatzes, einschließlich jener, die während des Herstellungsvorgangs nicht zurückgewonnen werden können;
 - d) die Mischung im Einzelnen mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe, einschließlich eines Beispiels für eine repräsentative Produktionscharge;

▼ **M1**

- e) eine Liste der prozessbegleitenden Kontrollen einschließlich der Herstellungsstufe, in der sie durchgeführt werden;
 - f) bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführte Sterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.
- (3) Die Validierung aller im Herstellungsprozess verwendeten Kontrollmethoden ist zu beschreiben und zu dokumentieren, und die Ergebnisse sind vorzulegen, sofern nicht anders begründet. Die Validierung der Hauptproduktionsschritte und die Validierung des gesamten Produktionsprozesses sind nachzuweisen, wobei die Ergebnisse von drei nach dem beschriebenen Verfahren in Folge produzierten Chargen vorzulegen sind.

IIIb.2C. Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe

- (1) „Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Teils sind alle Bestandteile, die zur Herstellung des immunologischen Tierarzneimittels verwendet werden.
- (2) Handelsübliche, gebrauchsfertige Hilfsstoffsysteme, die mit einem Markennamen gekennzeichnet sind, sowie zur Herstellung des Wirkstoffes verwendete Kulturmedien, die sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzen, gelten als ein einziger Ausgangsstoff. Trotzdem muss die qualitative und quantitative Zusammensetzung jedes Kulturmediums angegeben werden, falls die Behörden der Auffassung sind, dass diese Informationen wichtig für die Qualität des Fertigprodukts und etwaige dadurch bedingte Risiken sind.
- (3) Wird für die Zubereitung dieser Kulturmedien oder Hilfsstoffsysteme Material tierischen Ursprungs verwendet, müssen auch die Tierart und das verwendete Gewebe daraus hervorgehen und die Übereinstimmung mit den einschlägigen Monografien, einschließlich der allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs, ist nachzuweisen.
- (4) Der Antragsteller hat Unterlagen vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass die Ausgangsstoffe, einschließlich Saatmaterial, Zellkulturen, Serumchargen und sonstigen Materials von Tierarten, die TSE übertragen könnten, sowie die Herstellung des Tierarzneimittels den Anforderungen der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel sowie den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.
- (5) Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen und ist gemäß den Anforderungen dieses Teils vorzulegen.
- (6) Für die Ausgangsstoffe sind Analysezertifikate zum Nachweis der Einhaltung der festgelegten Spezifikation vorzulegen.
- (7) Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen der Richtlinie 2009/35/EG genügen.

▼ M1

- (8) Die Verwendung von Antibiotika bei der Herstellung und die Aufnahme von Konservierungsmitteln in die Zusammensetzung des Fertigprodukts müssen begründet sein und dem Europäischen Arzneibuch entsprechen.
- (9) Bei neuartigen Arzneiträgerstoffen, die erstmalig in der Union in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Arzneiträgerstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind. Für Farbstoffe werden die Konformitätserklärungen in Teil II.2C2 Punkte 3 und 4 als ausreichend angesehen.

IIIb.2C1. In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe

- (1) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Ausgangsstoffe; anderenfalls ist dies angemessen zu begründen.
- (2) Bei allen anderen Stoffen kann jeder Mitgliedstaat verlangen, dass bei der in seinem Hoheitsgebiet erfolgenden Herstellung die Vorschriften seines Arzneibuchs eingehalten werden.
- (3) Die Beschreibung der Analysemethoden kann durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.
- (4) Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen entsprechen den Angaben im Zulassungsantrag. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Prüfungen durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.
- (5) Die zuständigen Behörden können vom Antragsteller geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation oder sonstige Bestimmungen einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügen, um die Qualität der Stoffe zu gewährleisten. Die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden werden auf den vermuteten Mangel hingewiesen.

IIIb.2C2. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe**IIIb.2C2.1. Ausgangsstoffe biologischer Herkunft**

- (1) Die Beschreibung muss in Form einer Monografie erfolgen.
- (2) Die Herstellung von Impfstoffen erfolgt möglichst auf der Grundlage eines Saatsystems und angelegter Zellkulturen. Für die Herstellung immunologischer Tierarzneimittel, die aus einem Serum bestehen, sind die Herkunft, der allgemeine Gesundheitszustand und der immunologische Status der für die Herstellung verwendeten Tiere anzugeben und das Ausgangsmaterial muss aus genau definierten Bezugsquellen stammen.
- (3) Die Herkunft, auch die geografische Herkunft, und die Entstehung der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren.
- (4) Für gentechnisch veränderte Ausgangsstoffe müssen diese Angaben Einzelheiten enthalten, wie die Beschreibung der Ausgangszellen oder -stämme, den Aufbau des Expressionsvektors (Name, Herkunft, Funktion des Replikons, Promotor, Enhancer und andere Regulatoren), Kontrolle der effektiv eingefügten DNA- oder RNA-Sequenz, oligonukleotid Plasmidvektorsequenzen von Zellen, zur Kointransfektion verwendetes Plasmid, hinzugefügte oder entfernte Gene, biologische Eigenschaften des fertigen Konstrukts und der exprimierten Gene, Vervielfältigungszahl und genetische Stabilität.

▼ M1

- (5) Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem qualitativen Teil des Zulassungsantrags die gemäß Richtlinie 2001/18/EG vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.
- (6) Saatmaterial, einschließlich Zellkulturen und Rohserum für die Antiserumherstellung, ist zum Nachweis seiner Identität zu prüfen, und die Freiheit von Fremderregern ist gemäß Europäischem Arzneibuch nachzuweisen.
- (7) Angaben sind zu allen Stoffen biologischer Herkunft zu machen, die in einer der Herstellungsstufen verwendet werden. Die Informationen müssen Folgendes umfassen:
- a) genaue Angaben zur Herkunft der Stoffe;
 - b) genaue Angaben zu jedem eingesetzten Verarbeitungs-, Reinigungs- und Inaktivierungsverfahren samt Daten über die Validierung dieser Prozesse und der produktionsbegleitenden Kontrollen;
 - c) genaue Angaben zu allen Kontaminationsversuchen, die an jeder Charge des Stoffs durchgeführt wurden.
- (8) Wird das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material zu beseitigen oder so zu verarbeiten, dass das Risiko des Vorhandenseins mit einer validierten Behandlung verringert wird. Wird nach der Verarbeitung das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material nur unter der Voraussetzung zu verwenden, dass durch die weitere Verarbeitung des Produkts ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; die Beseitigung und/oder Inaktivierung solcher Fremderreger ist nachzuweisen.
- (9) Beim Einsatz von Zellkulturen ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl unverändert geblieben sind.
- (10) Für lebende attenuierte Impfstoffe ist der Nachweis der Stabilität der Attenuierungseigenschaften der Zellen zu erbringen. Sofern keine spezifische Eigenschaft mit der Attenuierung in Zusammenhang steht (z. B. genetischer Marker, thermische Stabilität), wird diese typischerweise durch die fehlende Reversion der Virulenz bei der Zielart erreicht.
- (11) Sofern erforderlich, sind Proben der biologischen Ausgangsstoffe oder der in den Prüfverfahren verwendeten Reagenzien vorzulegen, sodass die zuständige Behörde Kontrollprüfungen durchführen lassen kann.

IIIb.2C2.2. Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft

Die Beschreibung muss in Form einer Monografie unter folgenden Titeln erfolgen:

- a) der Name des Ausgangsstoffs, der den Vorschriften von Teil IIIb.2A1 Punkt 3 entspricht, ist durch handelsübliche oder wissenschaftliche Synonyme zu ergänzen;
- b) die Beschreibung des Ausgangsstoffs, in ähnlicher Form abgefasst wie eine Beschreibung im Europäischen Arzneibuch;

▼ M1

- c) die Funktion des Ausgangsstoffs;
- d) Identifizierungsmethoden;
- e) etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsmaterials erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

IIIb.2D. Kontrollen während des Herstellungsprozesses

- (1) Das Dossier muss Angaben zu den Kontrollen enthalten, die in Zwischenherstellungsphasen durchgeführt werden, um die Konstanz des Herstellungsverfahrens und die gleichbleibende Qualität des Fertigprodukts festzustellen. Für jede Kontrolle sind Spezifikationen festzulegen und die Analysemethoden zu beschreiben. Eine Validierung der Kontrollen der Parameter, die als entscheidend für das Herstellungsverfahren erachtet werden, ist vorzusehen, sofern nicht anders begründet.
- (2) Bei inaktivierten oder entgifteten Impfstoffen sind Inaktivierung oder Entgiftung während jedes Produktionslaufs möglichst rasch nach dem Inaktivierungs- oder Entgiftungsvorgang und gegebenenfalls nach der Neutralisierung, aber noch vor dem nächsten Produktionsschritt zu prüfen.
- (3) Gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung ihres Leidens führt.

IIIb.2E. Kontrollen am Fertigprodukt

- (1) Bei allen Kontrollen muss die Beschreibung der Verfahren zur Analyse des Fertigprodukts hinreichend detailliert für eine Qualitätsbeurteilung sein.
- (2) Sofern Testverfahren und Grenzwerte angewandt werden, die nicht in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder andernfalls in dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführt sind, muss, wenn geeignete Monografien vorliegen, der Nachweis erbracht werden, dass das Fertigprodukt den Qualitätsanforderungen jenes Arzneibuchs für die betreffende Darreichungsform entsprechen würde, wenn es im Einklang mit diesen Monografien geprüft würde. In dem Zulassungsantrag sind die Prüfungen anzugeben, die an repräsentativen Proben jeder Charge des Fertigprodukts durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Prüfungen, die am endgültigen unangefüllten Impfstoff anstelle der daraus hergestellten Charge oder Chargen durchgeführt werden, ist anzugeben. Außerdem sind Freigabegrenzwerte anzugeben und zu begründen. Die Validierung der am Fertigprodukt durchgeführten Kontrollen ist vorzulegen.
- (3) Es sind Informationen über die Erstellung und den Ersatz von Referenzmaterial bereitzustellen. Wenn während der Produktentwicklung mehr als ein Referenzstandard verwendet wurde, muss eine Qualifizierungshistorie vorgelegt werden, die beschreibt, wie die Beziehung zwischen den verschiedenen Normen aufrechterhalten wurde.
- (4) Sofern verfügbar, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

▼ M1

- (5) Gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung des Leidens führt.
- (6) Allgemeine Merkmale des Fertigprodukts
- Die Prüfung von allgemeinen Merkmalen erstreckt sich gegebenenfalls auf die Erscheinung und physikalische oder chemische Prüfungen, physikalische Merkmale wie Leitfähigkeit, pH-Wert, Viskosität usw. Für jedes dieser Merkmale müssen vom Antragsteller Spezifikationen mit geeigneten Akzeptanzgrenzen erstellt werden.
- (7) Identitätsnachweis der Wirkstoffe
- Erforderlichenfalls ist auch eine spezifische Prüfung zu Identifizierungszwecken durchzuführen. Gegebenenfalls kann die Identitätsprüfung mit der Prüfung des Titers oder der Potenz der Charge kombiniert werden.
- (8) Titer oder Potenz der Charge
- An jeder Charge ist eine Quantifizierung des Wirkstoffs vorzunehmen, um nachzuweisen, dass der Titer oder die Potenz in jeder Charge geeignet ist, ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit sicherzustellen.
- (9) Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung von Adjuvanzen
- Menge und Art des Adjuvans und seiner Bestandteile am Fertigprodukt sind zu überprüfen; anderenfalls ist dies zu begründen.
- (10) Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs
- Soweit erforderlich, sind an den Arzneiträgerstoffen zumindest Prüfungen zur Identifizierung durchzuführen.
- Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für alle anderen Bestandteile von Arzneiträgerstoffen, die im Verdacht stehen, zu Nebenwirkungen zu führen, zwingend vorgeschrieben.
- (11) Prüfungen auf Sterilität und Reinheit
- Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und bakterielle Endotoxine, soweit relevant) ist für parenteral verabreichte Produkte gemäß dem Europäischen Arzneibuch nachzuweisen. Für nicht flüssige, nicht parenteral verabreichte Produkte kann bei entsprechender Begründung die Einhaltung eines maximalen Biobelastungsgrenzwertes anstelle einer Sterilitätsprüfung akzeptabel sein.
- Es sind geeignete Prüfungen zum Nachweis der Freiheit von Kontamination durch Fremderreger oder andere Stoffe entsprechend der Art des immunologischen Tierarzneimittels, der Herstellungsmethode und -bedingungen durchzuführen. Es ist ein risikobasierter Ansatz zum Nachweis der Freiheit von Fremderregern, wie im Europäischen Arzneibuch beschrieben, zu verwenden.

▼ M1

- (12) Feuchtigkeitsrückstände

Jede Charge eines lyophilisierten Produkts ist auf Feuchtigkeitsrückstände zu prüfen.

- (13) Füllvolumen

Geeignete Prüfungen zum Nachweis des korrekten Füllvolumens müssen durchgeführt werden.

IIIb.2F. Gleichbleibende Qualität der Chargen

Damit eine gleichbleibende Qualität von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, ist für drei aufeinanderfolgende und für die Routineproduktion repräsentative Chargen ein vollständiges Protokoll mit den Ergebnissen aller Prüfungen vorzulegen, die im Verlauf der Produktion und am Fertigprodukt durchgeführt worden sind. Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Daten zur gleichbleibenden Qualität können bei hinreichender Begründung für Derivate dienen, die einen oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.

IIIb.2G. Haltbarkeitsversuche

- (1) Die Haltbarkeitsversuche umfassen die Haltbarkeit des Wirkstoffs und des Fertigprodukts, einschließlich gegebenenfalls des/der Lösungsmittel(s).

- (2) Zu beschreiben sind die Prüfungen, die durchgeführt wurden, um die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, die für den Wirkstoff und das Fertigprodukt vorgeschlagen werden, zu erhärten. Diese Versuche müssen immer Echtzeitstudien sein.

Werden Zwischenprodukte, die auf verschiedenen Stufen des Herstellungsprozesses anfallen, gelagert, so sind die vorgesehenen Lagerungsbedingungen und die Lagerungsdauer auf der Grundlage der verfügbaren Haltbarkeitsdaten angemessen zu begründen.

- (3) Haltbarkeitsprüfungen des Fertigprodukts sind an mindestens drei repräsentativen Chargen durchzuführen, die im Einklang mit dem beschriebenen Produktionsverfahren hergestellt wurden, sowie an Produkten, die im endgültigen Behältnis gelagert sind; diese Versuche umfassen biologische und physikalisch-chemische Haltbarkeitsprüfungen, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, für das Fertigprodukt bis drei Monate nach Ablauf der angegebenen Haltbarkeitsdauer.

- (4) Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter allen vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen. Die Ergebnisse der Haltbarkeitsstudie sind bei der Festlegung geeigneter Formulierungs- und Freigabespezifikationen zu berücksichtigen, um die Konformität des Produkts mit der angegebenen Haltbarkeitsdauer sicherzustellen

- (5) Bei Arzneimitteln, die über das Futter verabreicht werden, müssen die Angaben bezüglich der Haltbarkeit, falls erforderlich, auch für die verschiedenen Stadien des Mischvorgangs bei Einhaltung der empfohlenen Anweisungen gemacht werden.

- (6) Muss das Fertigprodukt vor der Verabreichung rekonstituiert oder muss es in Trinkwasser verabreicht werden, sind genaue Angaben zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das entsprechend den Anweisungen rekonstituierte Produkt erforderlich. Zur Untermauerung der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte Produkt sind Daten vorzulegen.

▼ M1

- (7) Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Haltbarkeitsdaten können bei hinreichender Begründung für Derivate dienen, die einen oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.
- (8) Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme oder Öffnung des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation zur Haltbarkeit für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.
- (9) Die Wirksamkeit jeder Konservierungsart ist nachzuweisen.
- (10) Angaben zur Wirksamkeit der Konservierungsmittel bei anderen, ähnlichen immunologischen Tierarzneimitteln desselben Herstellers sind unter Umständen ausreichend.
- (11) Wenn die Wirkstoffe gelagert werden, müssen die vorgesehenen Bedingungen und die Dauer der Lagerung auf der Grundlage von Haltbarkeitsdaten festgelegt werden. Diese Daten können entweder durch Prüfung der Wirkstoffe selbst oder durch entsprechende Prüfung des Fertigprodukts gewonnen werden.

IIIb.2H. Sonstige Informationen

In das Dossier können auch Informationen über die Qualität des immunologischen Tierarzneimittels aufgenommen werden, die in diesem Abschnitt nicht erfasst sind.

IIIb.3. Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)**IIIb.3A. Allgemeine Vorschriften**

- (1) Die Unbedenklichkeitsunterlagen sind angemessen zur Bewertung folgender Aspekte:
 - a) Unbedenklichkeit des immunologischen Tierarzneimittels bei Verabreichung an die Zieltierart und alle unerwünschten Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können; diese unerwünschten Wirkungen sind im Verhältnis zum möglichen Nutzen des Produkts zu bewerten;
 - b) potenzielle schädliche Auswirkungen von Rückständen der Tierarzneimittel oder Stoffe in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln auf den Menschen;
 - c) die potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können;
 - d) die potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.

▼ M2

- (2) Vorklinische Unbedenklichkeitsversuche müssen in Übereinstimmung mit den Anforderungen der GLP durchgeführt werden.

Versuche, die nicht der GLP entsprechen, können bei Versuchen an Nichtzieltierarten sowie bei Versuchen zur Bewertung immunologischer, biologischer oder genetischer Eigenschaften der Impfstoffstämme unter angemessen kontrollierten Bedingungen akzeptiert werden. Andere Abweichungen sind zu begründen.

▼ M1

- (3) Alle Versuche zur Unbedenklichkeit sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Protokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Aufsicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während des gesamten Versuchs in vollem Umfang zu berücksichtigen.

▼ M1

- (4) Im Vorfeld schriftlich festgelegte systematische Verfahren für Organisation, Durchführung, Datenerfassung, Dokumentation und Kontrolle der Versuche zur Unbedenklichkeit sind vorgeschrieben.
- (5) Klinische Prüfungen (Feldversuche) sind gemäß den festgelegten Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchzuführen. Abweichungen sind zu begründen.
- (6) Die Unbedenklichkeitsversuche müssen mit den einschlägigen Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs übereinstimmen. Abweichungen sind zu begründen.
- (7) Die Unbedenklichkeitsversuche sind an den Zielarten durchzuführen. Die anzuwendende Dosis muss der Menge des Arzneimittels entsprechen, die für die Verwendung zu empfehlen ist, und die für die Unbedenklichkeitsversuche verwendete Charge muss von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem in Teil 2 des Zulassungsantrags beschriebenen Verfahren hergestellt sind.
- (8) Bei den in den Abschnitten B.1, B.2 und B.3 beschriebenen Laboruntersuchungen muss die Dosis des Tierarzneimittels den maximalen Titer, Antigengehalt oder die maximale Potenz enthalten. Falls erforderlich, kann die Konzentration des Antigens so angepasst werden, dass die vorgeschriebene Dosis erreicht wird.
- (9) Die Sicherheit eines immunologischen Tierarzneimittels ist für jede Kategorie der für die Impfung empfohlenen Zieltierarten nachzuweisen, und zwar auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und jeder empfohlenen Verabreichungsmethode und unter Anwendung des vorgeschlagenen Verabreichungsschemas. Ein Worst-Case-Szenario für Verabreichungsweg und -methode kann verwendet werden, wenn dies wissenschaftlich begründet ist.
- (10) Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die aus lebenden Organismen bestehen, sind besondere Anforderungen unter B.6 aufgeführt.
- (11) Die Angaben und Unterlagen, die dem Zulassungsantrag beizufügen sind, müssen den Vorschriften für vorklinische Studien und klinische Prüfungen entsprechen, die in den Teilen IIIb.4B Punkt 4 und IIb.4C Punkt 3 beschrieben sind.

IIIb.3B. Vorklinische Studien

- (1) Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Dosis

Das immunologische Tierarzneimittel muss in der empfohlenen Dosis und auf jedem der empfohlenen Verabreichungswege und -methoden an Tiere jeder Art und jede betroffene Kategorie (z. B. gegebenenfalls Mindestalter, trächtige Tiere) verabreicht werden, für die es bestimmt ist.

Die Tiere sind täglich auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu beobachten und zu untersuchen, bis solche Reaktionen nicht mehr zu erwarten sind, mindestens aber über einen Zeitraum von 14 Tagen nach der letzten Verabreichung. Gegebenenfalls müssen diese Studien detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

Diese Untersuchung kann Teil der gemäß Punkt 3 vorgeschriebenen Studie zur wiederholten Verabreichung sein, es kann aber auch auf sie verzichtet werden, wenn die Ergebnisse der gemäß Punkt 2 vorgeschriebenen Überdosis-Studie keine wesentlichen Anzeichen für systemische oder lokale Reaktionen ergeben haben. Wenn dies nicht der Fall ist, werden die in der Überdosis-Studie beobachteten systemischen oder lokalen Reaktionen als Grundlage für die Beschreibung der Sicherheit des Produkts in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels herangezogen.

▼ M1

(2) Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Überdosis

Nur bei immunologischen Tierarzneimitteln mit lebenden Organismen sind Versuche zur Überdosis erforderlich.

Eine Überdosis des immunologischen Tierarzneimittels, die normalerweise aus zehn Dosen besteht, ist auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und mit jeder empfohlenen Verabreichungsmethode an Tiere der empfindlichsten Kategorien der Zielarten zu verabreichen, es sei denn, es wird begründet, warum nur der heikelste von mehreren Verabreichungswegen ausgewählt wurde. Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die injiziert werden, muss bei der Auswahl von Dosis und Verabreichungswegen und -methoden das maximale Volumen berücksichtigt werden, das an einer einzigen Injektionsstelle verabreicht werden kann.

Die Tiere sind über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen täglich nach der letzten Verabreichung auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu beobachten und zu untersuchen. Sonstige Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

Gegebenenfalls müssen diese Versuche detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen, sofern dies nicht bereits gemäß Punkt 1 erfolgt ist.

(3) Unbedenklichkeit der wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die im Rahmen eines Basisverabreichungsschemas mehrmals verabreicht werden sollen, ist eine Studie zur wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis vorgeschrieben, um dabei auftretende Nebenwirkungen festzustellen.

Dieser Versuch ist an den empfindlichsten Kategorien der Zieltierart (etwa bei bestimmten Rassen oder Altersgruppen) unter Anwendung jedes empfohlenen Verabreichungsweges und jeder empfohlenen Verabreichungsmethode durchzuführen.

Die Anzahl der Verabreichungen darf nicht geringer sein als die empfohlene Höchstzahl; bei Impfstoffen ist dabei die Anzahl der Verabreichungen für die Erstimpfung und die erste Auffrischungsimpfung zu berücksichtigen.

Der Abstand zwischen den Verabreichungen kann kürzer sein als in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben. Der gewählte Abstand muss im Hinblick auf die vorgeschlagenen Einsatzbedingungen begründet werden.

Die Tiere sind über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen täglich nach der letzten Verabreichung auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu beobachten und zu untersuchen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

(4) Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit

Die Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit ist zu erwägen, wenn das immunologische Tierarzneimittel zur Verwendung bei trächtigen Tieren oder Legehennen bestimmt ist oder verwendet werden kann und wenn Daten darauf hinweisen, dass das Ausgangsmaterial des Arzneimittels einen potenziellen Risikofaktor darstellen kann.

Die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen sowie nicht trächtigen und trächtigen weiblichen Tieren ist mit der empfohlenen Dosierung und auf dem heikelsten Verabreichungsweg und der heikelsten Verarbeitungsmethode zu untersuchen.

▼ M1

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die für die Anwendung bei trächtigen Tieren empfohlen werden, muss sich die Prüfung der Fortpflanzungsfähigkeit auf die Unbedenklichkeit der Verabreichung während der gesamten Trächtigkeitsdauer oder während eines bestimmten Zeitraums der Trächtigkeit beziehen, unter Berücksichtigung des vorgesehenen Verwendungszwecks des Arzneimittels.

Der Beobachtungszeitraum ist bis zur Geburt zu verlängern, um schädliche Wirkungen auf die Nachkommenschaft sowie teratogene und Aborte induzierende Wirkungen zu untersuchen.

Diese Versuche können Teil der unter den Punkten 1, 2 und 3 beschriebenen Unbedenklichkeitsversuche oder der gemäß Abschnitt IIIb.3C vorgeschriebenen Feldversuche sein.

(5) Untersuchung immunologischer Funktionen

Sofern das immunologische Tierarzneimittel die Immunreaktion des geimpften Tieres oder seiner Nachkommenschaft beeinträchtigen könnte, sind geeignete Versuche über die immunologische Funktion durchzuführen.

(6) Besondere Vorschriften für Lebendimpfstoffe

(1) Übertragung des Impfstammes

Die Übertragung des Impfstammes von geimpften auf ungeimpfte Zieltiere ist zu untersuchen, und zwar bei Anwendung des empfohlenen Verabreichungsweges, der am wahrscheinlichsten eine solche Übertragung mit sich bringt. Außerdem kann es erforderlich sein, die Übertragung auf Nichtzieltierarten zu untersuchen, die für lebende Impfstämme möglicherweise hochgradig empfänglich sind. Es ist eine Bewertung der Anzahl der Passagen von Tier zu Tier, die unter normalen Verwendungsbedingungen auftreten können, und der möglichen Folgen vorzulegen.

(2) Verbreitung im geimpften Tier

Fäkalien, Urin, Milch, Eier, orale, nasale oder sonstige Sekretionen sind auf Anwesenheit des Organismus zu prüfen, sofern es zweckdienlich ist. Weitere Untersuchungen der Verbreitung des Impfstammes im Tierkörper können erforderlich sein, wobei besonderes Augenmerk auf jenen Stellen liegen muss, an denen sich der Organismus hauptsächlich repliziert. Bei Lebendimpfstoffen gegen Zoonosen im Sinne der Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, die an zur Lebensmittelherstellung genutzten Tieren angewandt werden sollen, müssen diese Versuche insbesondere die Persistenz der Organismen an der Injektionsstelle berücksichtigen.

(3) Steigerung der Virulenz

Die Steigerung und Reversion der Virulenz ist an den Master-Zellen zu untersuchen. Sind Master-Zellen nicht in ausreichender Menge vorhanden, so sind die in der Produktion eingesetzten Zellen mit der niedrigsten Passagenzahl zu untersuchen. Wird in Bezug auf die Passagen eine andere Option gewählt, ist dies zu begründen. Die erste Impfung ist über den Verabreichungsweg und mit der Verabreichungsmethode vorzunehmen, die am wahrscheinlichsten zu einer Steigerung der Virulenz führen, der auf eine Reversion der Virulenz hinweist. An den Zieltieren sind Passagereihen in fünf Tiergruppen durchzuführen, es sei denn, es besteht Veranlassung dazu, mehr Passagen durchzuführen, oder der Organismus ist bereits vorher nicht mehr in den Versuchstieren vorhanden. Falls sich der Organismus nur unzureichend repliziert, sind so viele Passagen wie möglich an der Zieltierart durchzuführen.

▼ M1

- (4) **Biologische Eigenschaften des Impfstammes**
- Weitere Versuche können erforderlich sein, um kongenitale biologische Eigenschaften des Impfstammes (z. B. Neurotropismus) zu bestimmen.
- Bei Impfstoffen, die lebende genetisch veränderte Organismen enthalten und bei denen das Produkt eines fremden Gens als Strukturprotein in den Stamm eingebaut wird, ist das Risiko einer Veränderung des Tropismus oder der Virulenz des Stammes zu berücksichtigen und erforderlichenfalls sind spezifische Tests durchzuführen.
- (5) **Rekombination oder Genom-Reassortment von Stämmen**
- Die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination oder eines Genom-Reassortments mit Feld- oder anderen Stämmen ist zu bewerten und die Folgen solcher Ereignisse sind zu erörtern.
- (7) **Anwendersicherheit**
- In diesem Abschnitt ist eine Erörterung der in Teil IIIb.3A bis IIb.3B festgestellten Wirkungen aufzunehmen, die diese Wirkungen mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung setzen soll, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.
- Die Anwendersicherheit ist in Übereinstimmung mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu behandeln.
- (8) **Wechselwirkungen**
- Enthält die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine Aussage über die Kompatibilität mit anderen Tierarzneimitteln, ist die Unbedenklichkeit der Kombination zu untersuchen. Alle weiteren bekannten Wechselwirkungen mit Tierarzneimitteln sind zu beschreiben.

IIIb.3C. Klinische Prüfungen

Sofern nicht anders begründet, müssen die Ergebnisse der vorklinischen Studien durch Daten aus klinischen Prüfungen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit können in denselben klinischen Prüfungen untersucht werden.

IIIb.3D. Umweltverträglichkeitsprüfung

- (1) Es ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung zur Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels für die Umwelt ergeben können, sowie zur Ermittlung der Risiken solcher Wirkungen durchzuführen. Im Rahmen der Beurteilung sind außerdem die zur Herabsetzung solcher Risiken gegebenenfalls erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.
- (2) Diese Beurteilung besteht aus zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien anzugeben. Darin ist auszuführen, wie eine potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber diesem Arzneimittel aussehen kann und wie hoch das mit dieser Exposition verbundene Risiko ist, wobei insbesondere auf folgende Punkte einzugehen ist:
- a) die Zieltierarten und die vorgeschlagenen Anwendungsschemata;
- b) die Verabreichungsart und -methode, insbesondere das wahrscheinliche Ausmaß eines direkten Eintritts des Arzneimittels in das Umweltsystem;

▼ **M1**

- c) die mögliche Ausscheidung oder Sekretion des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe durch behandelte Tiere in die Umwelt sowie die Persistenz in solchen Ausscheidungen;
 - d) die Beseitigung von ungenutzten Arzneimitteln oder Abfall.
- (3) Bei Stämmen für Lebendimpfstoffe, die zoonotisch wirken können, muss die Gefahr für den Menschen bewertet werden.
- (4) Deuten die Schlussfolgerungen der ersten Phase auf eine betreffende potenzielle Umweltexposition durch das Arzneimittel hin, muss der Antragsteller in einer zweiten Phase bewerten, welche Gefahren das Tierarzneimittel möglicherweise für die Umwelt birgt. Erforderlichenfalls sind weitere Untersuchungen über die Auswirkungen des Arzneimittels (Boden, Wasser, Luft, aquatische Systeme, Nicht-Zielorganismen) durchzuführen.
- (5) Bei DNA-Impfstoffen besteht ein besonderes Sicherheitsrisiko in der möglichen Migration der DNA in das Gonadengewebe und dem möglichen DNA-Transfer in die Keimbahnzellen geimpfter männlicher und weiblicher Tiere und damit der möglichen Übertragung auf Nachkommen. Der Antragsteller muss potenzielle Risiken, die solche immunologischen Tierarzneimittel für die menschliche Gesundheit und die Umwelt (einschließlich Pflanzen und Tieren) darstellen könnten, bewerten und erörtern. Werden potenzielle Risiken festgestellt, so sind Untersuchungen über die Auswirkungen des Impfstoffs in Abhängigkeit von seiner Verwendung bei Heimtieren oder bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren durchzuführen, um Informationen zu diesem Punkt zu erhalten.

IIIb.3E. **Beurteilungspflicht für Tierarzneimittel, die genetisch modifizierte Organismen enthalten oder aus ihnen bestehen**

- (1) Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem Zulassungsantrag die gemäß Artikel 2 und Teil C der Richtlinie 2001/18/EG sowie den spezifischen Leitlinien für GMO vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.
- (2) Potenzielle nachteilige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die durch den Gentransfer von GMO auf andere Organismen auftreten können oder sich aus genetischen Veränderungen ergeben, sind von Fall zu Fall genau zu bewerten. Ziel einer solchen Umweltverträglichkeitsprüfung ist es, mögliche direkte und indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen des GMO auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt (einschließlich Pflanzen und Tieren) zu ermitteln und zu bewerten; sie ist nach den Grundsätzen von Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG durchzuführen.

IIIb.3F. **Rückstandsversuche, die in die vorklinischen Studien einbezogen werden müssen**

- (1) Für immunologische Tierarzneimittel ist es normalerweise nicht erforderlich, Rückstandsversuche durchzuführen.
- (2) Werden bei der Herstellung immunologischer Tierarzneimittel, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, Antibiotika, Adjuvantien, Konservierungsmittel oder andere Arzneiträgerstoffe verwendet und/oder sind diese in der endgültigen Formulierung enthalten, ist die Möglichkeit einer Exposition der Verbraucher gegenüber Rückständen in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, sowie die Einhaltung der Rechtsvorschriften über Rückstandshöchstmengen zu berücksichtigen. Die Auswirkungen auf die Verbrauchersicherheit, die sich aus ihrem möglichen Vorhandensein im Fertigprodukt ergeben, sind zu berücksichtigen.

▼ **M1**

- (3) Bei Lebendimpfstoffen gegen gut etablierte Zoonosen kann neben den Untersuchungen zur Verbreitung auch die Bestimmung von Restimpfstofforganismen an der Injektionsstelle erforderlich sein. Falls erforderlich, sind die Wirkungen solcher Rückstände zu untersuchen.
- (4) Es ist eine Wartezeit vorzuschlagen, und deren Angemessenheit ist im Zusammenhang mit allen durchgeführten Rückstandsversuchen zu erörtern.

IIIb.4. **Teil 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)**IIIb.4A. **Allgemeine Vorschriften**

- (1) Die folgenden allgemeinen Vorschriften müssen eingehalten werden:
- a) die Wirksamkeitsstudien müssen mit den einschlägigen Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs übereinstimmen; Abweichungen sind zu begründen;
 - b) der primäre Parameter, auf dem die Bestimmung der Wirksamkeit beruht, muss vom Prüfer zum Zeitpunkt des Studiendesigns definiert werden und darf nach Abschluss der Studie nicht mehr geändert werden;
 - c) die geplante statistische Auswertung ist in den Studienprotokollen detailliert zu beschreiben;
 - d) die Wahl der Antigene oder Impfstämme ist anhand epizootiologischer Daten zu begründen;
 - e) im Laboratorium durchgeführte Wirksamkeitsversuche müssen kontrollierte Versuche sein, die auch unbehandelte Kontrolltiere einbeziehen, es sei denn, dies ist aus Gründen des Tierschutzes nicht gerechtfertigt und die Wirksamkeit lässt sich auf anderem Weg nachweisen.

- (2) Generell müssen vorklinische Studien durch unter Feldbedingungen durchgeführte Versuche bestätigt werden.

Wenn vorklinische Studien die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vollständig unterstützen, sind Versuche unter Feldbedingungen nicht erforderlich.

Von begründeten Ausnahmen abgesehen, müssen die Ergebnisse der vorklinischen Studien durch Daten aus klinischen Prüfungen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit können in denselben klinischen Prüfungen untersucht werden.

- (3) Alle Prüfungen sind so ausführlich zu beschreiben, dass sie von den zuständigen Behörden ordnungsgemäß bewertet werden können. Die Gültigkeit aller in der Prüfung verwendeten Techniken muss nachgewiesen werden.
- (4) Alle erzielten Ergebnisse, ob günstig oder ungünstig, sind vorzulegen.
- a) Die Wirksamkeit eines immunologischen Tierarzneimittels ist für jede Kategorie der für die Impfung empfohlenen Zieltierarten nachzuweisen, und zwar auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und bei jeder empfohlenen Verabreichungsmethode und unter Anwendung des vorgeschlagenen Verabreichungsschemas. Von anderweitig begründeten Ausnahmen abgesehen, sind das Einsetzen und die Dauer der Immunität durch Versuchsdaten nachzuweisen und zu erhärten.

▼ **M1**

- b) Der Einfluss passiv erworbener und durch das Muttertier übertragener Antikörper auf die Wirksamkeit eines Impfstoffs bei Verabreichung an Tiere in einem Alter, in dem noch durch das Muttertier übertragene Immunität vorhanden ist, ist gegebenenfalls angemessen zu bewerten.
- c) Die Wirksamkeit jedes einzelnen Bestandteils multivalenter und kombinierter immunologischer Tierarzneimittel ist nachzuweisen. Sofern das Arzneimittel zur Verabreichung in Kombination oder gleichzeitig mit einem anderen Tierarzneimittel empfohlen wird, ist die Wirksamkeit der Verbindung durch geeignete Studien nachzuweisen. Alle bekannten Wechselwirkungen mit anderen Tierarzneimitteln sind zu beschreiben.
- d) Ist das Arzneimittel Teil eines vom Antragsteller empfohlenen Impfschemas, ist die Anfangs- oder Boosterwirkung oder der Beitrag des immunologischen Tierarzneimittels zur Wirksamkeit des gesamten Impfschemas nachzuweisen.
- e) Die zu verwendende Dosis muss der Menge des Arzneimittels entsprechen, die für die Verwendung zu empfehlen ist, und die für die Wirksamkeitsversuche verwendete Charge muss von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem in Teil 2 des Zulassungsantrags beschriebenen Verfahren hergestellt sind.
- f) Für diagnostische immunologische Tierarzneimittel, die am Tier verwendet werden, muss der Antragsteller angeben, wie Reaktionen auf das Arzneimittel zu interpretieren sind.
- g) Bei Impfstoffen, die eine Unterscheidung zwischen geimpften und infizierten Tieren ermöglichen sollen (Marker-Impfstoffe), müssen ausreichende Daten über die Diagnoseversuche vorgelegt werden, damit eine angemessene Beurteilung der behaupteten Marker-Eigenschaften möglich ist, falls sich die behauptete Wirksamkeit auf In-vitro-Diagnoseversuche stützt.

IIIb.4B. **Vorklinische Studien**

- (1) Grundsätzlich muss der Nachweis der Wirksamkeit unter kontrollierten Laborbedingungen durch eine Provokationsprobe nach Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an das Zieltier unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen erfolgen. Soweit möglich, müssen die Bedingungen, unter denen die Belastungsinfektion erfolgt, die natürlichen Infektionsbedingungen simulieren. Es sind genaue Angaben zum Infektionsstamm und zu seiner Relevanz zu machen.
- (2) Bei Lebendimpfstoffen ist das für die Wirksamkeitsprüfung verwendete Produkt einer oder mehreren Chargen mit dem geringsten Titer bzw. der geringsten Potenz zu entnehmen. Bei anderen Arzneimitteln sind die Chargen zu verwenden, die den am Ende der Gültigkeitsdauer zu erwartenden Mindestwirkstoffgehalt oder die zu erwartende Potenz enthalten, sofern nicht anders begründet.
- (3) Der Immunmechanismus (zellständige/humorale, lokale/allgemeine Immunglobulinklassen), der nach der Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an Zieltiere auf dem empfohlenen Verabreichungsweg einsetzt, ist, wenn möglich, zu spezifizieren und zu dokumentieren.
- (4) Für alle vorklinischen Studien ist Folgendes vorzulegen:
 - a) eine Zusammenfassung;

▼ **M2**

▼ M1

- c) der Name der Versuchsanstalt;
- d) ein ausführliches Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden, Geräte und Materialien, Einzelheiten wie Tierart oder -rasse, Tierkategorien, Herkunft, Bezeichnung und Anzahl, Haltungs- und Fütterungsbedingungen (unter anderem, ob sie frei von allen genannten Krankheitserregern und/oder genannten Antikörpern sind, Art und Menge der Futterzusätze), Dosis, Verabreichungsweg, Verabreichungsschema und -zeiten sowie eine Beschreibung und Begründung der angewandten statistischen Methoden;
- e) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo oder keine Behandlung erhalten haben;
- f) bei behandelten Tieren gegebenenfalls die Angabe, ob sie das zu prüfende oder ein anderes in der Union genehmigtes Tierarzneimittel erhalten haben;
- g) alle allgemeinen und einzelnen Beobachtungen und erzielten Ergebnisse (mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen), und zwar sowohl günstige als auch ungünstige. Die Angaben sind so ausführlich zu machen, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können. Die einzelnen Daten sind in Tabellenform vorzulegen. Zur Erläuterung und Illustration können den Ergebnissen Kopien von Protokollen, Mikrobilder usw. beigelegt werden;
- h) Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;
- i) die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen genommen wurden, mit entsprechender Begründung;
- j) eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert, und Varianz der Daten;
- k) Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;
- l) alle Einzelheiten in Bezug auf Tierarzneimittel (anderer Art als das Prüfpräparat), deren Verabreichung im Verlauf des Versuchs erforderlich war;
- m) alle anderen Beobachtungen und Abweichungen vom Protokoll und mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse;
- n) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels.

IIIb.4C. Klinische Prüfungen

- (1) Sofern nicht anders begründet, müssen die Ergebnisse der vorklinischen Studien durch Daten aus Feldversuchen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Unbedenklichkeit als auch die Wirksamkeit können in demselben Feldversuch untersucht werden.
- (2) Soweit die Wirksamkeit durch vorklinische Studien nicht bestätigt werden kann, ist die alleinige Durchführung von Feldversuchen annehmbar.

▼ M1

- (3) Die Angaben zu den Feldversuchen müssen so ausführlich sein, dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Sie müssen Folgendes enthalten:
- a) eine Zusammenfassung;
 - b) eine Erklärung, dass die gute klinische Praxis eingehalten wurde;
 - c) Name, Anschrift, Funktion und Qualifikationen des verantwortlichen Versuchsleiters;
 - d) Ort und Zeitpunkt der Verabreichung, Identitätscode, der einen Rückschluss auf Namen und Anschrift des Tiereigentümers zulässt;
 - e) Einzelheiten des Versuchsprotokolls mit einer Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien, Angaben wie die Art und Methode der Verabreichung, das Verabreichungsschema, die Dosis, die Tierkategorien, der Beobachtungszeitraum, die serologische Reaktion und sonstige an den Tieren nach der Verabreichung vorgenommene Untersuchungen;
 - f) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo, ein Produkt eines Konkurrenten oder keine Behandlung erhalten haben;
 - g) Identifizierung der behandelten und der Kontrolltiere (fallweise kollektiv oder individuell), nach Art, Rasse oder Stamm, Alter, Gewicht, Geschlecht, physiologischem Status;
 - h) eine kurze Beschreibung der Aufzucht- und Fütterungsmethoden unter Angabe von Art und Menge jedes einzelnen Fütterungszusatzes;
 - i) alle Angaben über Beobachtungen, Leistungen und Ergebnisse (Durchschnittswerte und Standardabweichungen); individuelle Daten sind anzugeben, wenn Versuche und Messungen an Einzeltieren vorgenommen wurden;
 - j) eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert, und Varianz der Daten;
 - k) alle Beobachtungen und Ergebnisse der Versuche, ob günstig oder ungünstig, bei vollständiger Angabe der Beobachtungen und Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsversuche, die zur Bewertung des Arzneimittels erforderlich sind; die Methoden müssen spezifiziert und die Signifikanz aller Ergebnisschwankungen erläutert werden;
 - l) Auswirkungen auf die Nutzleistung des Tieres;
 - m) die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen genommen wurden, mit entsprechender Begründung;
 - n) Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;
 - o) Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;

▼ **M1**

- p) alle Einzelheiten in Bezug auf Tierarzneimittel (anderer Art als das Prüfpräparat), die entweder vor oder gleichzeitig mit dem Prüfpräparat oder während des Beobachtungszeitraums verabreicht wurden; genaue Angaben der beobachteten Wechselwirkungen;
- q) alle anderen Beobachtungen und Abweichungen vom Protokoll und mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse;
- r) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels.

ABSCHNITT IV

ANFORDERUNGEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGSANTRÄGE

IV.1. **Anträge für Tierarzneimittel-Generika**

- IV.1.1. Anträge aufgrund von Artikel 18 (generische Tierarzneimittel) müssen die in Abschnitt II Teile 1 und 2 dieses Anhangs genannten Daten enthalten. Falls erforderlich, ist gemäß Artikel 18 Absatz 7 eine Umweltverträglichkeitsprüfung beizufügen. Außerdem enthält das Dossier Daten, die belegen, dass das Arzneimittel dieselbe qualitative und quantitative Wirkstoffzusammensetzung und dieselbe Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist; und Daten zur Bioäquivalenz mit dem Referenztierarzneimittel bzw. eine Begründung, warum keine Studien unter Beachtung festgelegter Leitfäden durchgeführt wurden. Alle oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als dieselbe Darreichungsform.

Bei biologischen (einschließlich immunologischen) Tierarzneimitteln wird der standardmäßige generische Ansatz grundsätzlich nicht als angemessen erachtet, und es ist ein hybrider Ansatz zu verfolgen (siehe Teil IV.2.).

- IV.1.2. Bei generischen Tierarzneimitteln müssen die ausführlichen kritischen Zusammenfassungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit insbesondere auf folgende Elemente abstellen:
- a) die Begründung für die behauptete Bioäquivalenz;
 - b) eine Zusammenstellung der auftretenden Verunreinigungen in Chargen der Wirkstoffe und des Fertigarzneimittels (sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungsprodukte) sowie die Bewertung dieser Verunreinigungen;
 - c) eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien oder anderer Informationen, die die Angabe der Bioäquivalenz erhärten können, gemäß den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien;
 - d) etwaige ergänzende Daten, die die Gleichwertigkeit in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen;
 - e) eine Überprüfung der Risikobewertung für den Anwender mit Schwerpunkt auf den Unterschieden zwischen dem Generikum und dem Referenztierarzneimittel (z. B. die Zusammensetzung der Arzneiträgerstoffe);
 - f) gegebenenfalls eine Überprüfung der Umweltverträglichkeitsprüfung.

▼ M1

- IV.1.3. Für eine generische Tierarzneimittelanwendung, die einen antimikrobiellen Stoff enthält, sind Informationen über den Grad der Resistenz, wie er aus bibliografischen Daten bekannt ist, vorzulegen.
- IV.1.4. Für eine generische Tierarzneimittelanwendung, die Antiparasitika enthält, sind Informationen über den Grad der Resistenz, wie er aus bibliografischen Daten bekannt ist, vorzulegen.
- IV.1.5. Bei generischen Tierarzneimitteln, die intramuskulär, subkutan oder transdermal verabreicht werden sollen, sind folgende zusätzliche Daten vorzulegen:
- a) Belege zum Nachweis eines gleichwertigen oder abweichenden Abbaus von Rückständen an der Verabreichungsstelle, die durch geeignete Untersuchungen über den Rückstandsabbau erhärtet werden können;
 - b) Belege zum Nachweis der Verträglichkeit an der Verabreichungsstelle beim Zieltier, die durch geeignete Verträglichkeitsstudien beim Zieltier erhärtet werden können.
- IV.2. **Anträge für hybride Tierarzneimittel**
- IV.2.1. Anträge aufgrund von Artikel 19 (hybride Tierarzneimittel) betreffen Tierarzneimittel, die einem Referenztierarzneimittel ähnlich sind, aber die Bedingungen der Definition eines generischen Tierarzneimittels nicht erfüllen.
- IV.2.2. Für solche Anwendungen sind die folgenden Angaben zu machen:
- a) gegebenenfalls alle in Abschnitt II Teile 1 und 2 dieses Anhangs genannten Daten;
 - b) für die Teile 3 und 4 des Dossiers können sich Anträge für hybride Arzneimittel zum Teil auf die Ergebnisse der entsprechenden Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche, der vorklinischen Studien und der klinischen Prüfungen für ein bereits zugelassenes Referenztierarzneimittel und zum Teil auf neue Daten stützen. Neue Daten müssen eine Bewertung des Sicherheitsrisikos für den Anwender und gegebenenfalls eine Umweltverträglichkeitsprüfung gemäß Artikel 18 Absatz 7 enthalten. Darüber hinaus ist für einschlägige Produkte (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe, Antiparasitika) gegebenenfalls das Risiko der Resistenzentwicklung zu berücksichtigen.
- IV.2.3. Bei biologischen (auch immunologischen) Tierarzneimitteln ist eine umfassende Vergleichbarkeitsprüfung durchzuführen, welche die Aspekte Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit abdeckt.
- IV.2.4. Wird auf Daten verwiesen, die von einem anderen zugelassenen Tierarzneimittel stammen, ist eine Begründung für die Verwendung und die Relevanz dieser Daten für das neue Arzneimittel vorzulegen.
- IV.2.5. Der Umfang der neuen Daten, die zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich sind, hängt von den spezifischen Merkmalen des einzelnen neuen Produkts und seinen Unterschieden zum Referenztierarzneimittel ab und wird von Fall zu Fall festgelegt. Es sind neue vorklinische und klinische Daten für das neue Produkt zu allen Aspekten vorzulegen, für die das Referenztierarzneimittel keine einschlägigen Daten bietet.
- IV.2.6. Werden neue Studien mit Chargen eines in einem Drittland genehmigten Referenztierarzneimittels durchgeführt, weist der Antragsteller nach, dass Referenztierarzneimittel gemäß Anforderungen zugelassen wurden, die den Anforderungen in der Union entsprechen, und dass sie sich so stark ähneln, dass sie einander in den vorklinischen Studien und klinischen Prüfungen substituieren können.

▼ M1**IV.3. Anträge für Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen**

IV.3.1. Ein Antrag für eine fixe Arzneimittelkombination mit einzelnen Wirkstoffen, die bereits Gegenstand einer Zulassung eines Tierarzneimittels im EWR waren, ist gemäß Artikel 20 vorzulegen.

Ein Antrag für eine fixe Arzneimittelkombination, die mindestens einen neuen Wirkstoff enthält, der noch nicht für ein Tierarzneimittel im EWR zugelassen ist, ist gemäß Artikel 8 vorzulegen.

IV.3.2. Bei Anträgen, die gemäß Artikel 20 gestellt werden, ist ein vollständiges Dossier mit den Teilen 1, 2, 3 und 4 vorzulegen.

IV.3.3. Es ist eine fundierte wissenschaftliche Begründung auf der Grundlage gültiger therapeutischer Grundsätze für die Kombination von Wirkstoffen, einschließlich klinischer Daten, vorzulegen, aus der die Notwendigkeit und der Beitrag aller Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Behandlung hervorgehen.

IV.3.4. Im Allgemeinen sind alle Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die fixe Arzneimittelkombination vorzulegen; Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die einzelnen Wirkstoffe allein sind nicht erforderlich, außer zur Klärung ihrer individuellen pharmakologischen Eigenschaften.

IV.3.5. Wenn dem Antragsteller ausreichend detaillierte Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit eines einzelnen bekannten Wirkstoffs zur Verfügung stehen, könnten diese Daten vorgelegt werden, um einige Studien mit der fixen Arzneimittelkombination überflüssig zu machen, oder einschlägige Informationen beizusteuern. In diesem Fall müssen auch mögliche Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen untersucht werden.

IV.3.6. Mit der fixen Arzneimittelkombination sind eine Sicherheitsbewertung für den Anwender, eine Umweltverträglichkeitsprüfung, Studien zum Abbau von Rückständen und klinische Studien durchzuführen.

IV.3.7. Sofern die Auslassung nicht begründet ist, muss ein Unbedenklichkeitsversuch für Zieltiere mit der endgültigen Formulierung vorgelegt werden.

IV.4. Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung

IV.4.1. Anträge aufgrund von Artikel 21 betreffen Produkte, deren Zusammensetzung, Darreichungsform und Herstellungsverfahren (einschließlich Roh- und Ausgangsstoffen, Prozessparametern und Produktionsstätten) mit denen der bereits zugelassenen Tierarzneimittel identisch sind.

IV.4.2. Das Dossier für solche Anträge enthält nur Daten für Teil 1A und 1B gemäß Anhang I (Nummern 1 bis 6.4), sofern der Inhaber der Zulassung des bereits genehmigten Tierarzneimittels dem Antragsteller seine schriftliche Zustimmung erteilt hat, auf den Inhalt der Teile 1C, 2, 3 und 4 des Dokuments dieses Arzneimittels Bezug zu nehmen. In diesem Fall brauchen keine kritischen Expertenberichte über die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorgelegt zu werden. Der Antragsteller hat den Nachweis der schriftlichen Zustimmung mit seinem Antrag zu erbringen.

IV.5. Anträge auf bibliografischer Grundlage

IV.5.1. Bei Tierarzneimitteln mit Wirkstoffen, deren tiermedizinische Anwendung gemäß Artikel 22 etabliert ist und die eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen, gelten die folgenden Sonderregelungen.

▼ M1

- IV.5.2. Es ist ein vollständiges Dossier (mit den Teilen 1, 2, 3 und 4) vorzulegen. Der Antragsteller muss die Teile 1 und 2, wie in diesem Anhang beschrieben, vorlegen. Für die Teile 3 und 4 ist eine detaillierte wissenschaftliche Bibliografie zusammen mit Informationen vorzulegen, die die Verbindung zwischen bibliografischen Referenzen und dem Tierarzneimittel angemessen belegen, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu erhärten. Die bibliografischen Daten müssen möglicherweise durch einige produktspezifische Unterlagen ergänzt werden, z. B. Bewertungen der Anwendersicherheit und Umweltverträglichkeitsprüfungen oder Daten aus Rückstandsversuchen, um die vorgeschlagene(n) Wartezeit(en) zu rechtfertigen.
- IV.5.3. Für den Nachweis der etablierten tiermedizinischen Anwendung gelten die spezifischen Regeln in Teil IV.5.3.1 bis IV.5.3.12.
- IV.5.3.1. Für den Nachweis, dass Bestandteile von Tierarzneimitteln allgemein tiermedizinisch verwendet werden, sind folgende Faktoren maßgeblich:
- a) der Zeitraum, in dem ein Wirkstoff bei der Zieltierart regelmäßig unter Verwendung des vorgeschlagenen Verabreichungswegs und Dosierungsschemas verwendet wurde;
 - b) quantitative Aspekte der Verwendung des/der Wirkstoffe(s) unter Berücksichtigung des Umfangs, in dem der/die Wirkstoff(e) in der Praxis verwendet wurde(n), und des Umfangs der Verwendung auf geografischer Basis;
 - c) der Umfang des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe (wie er aus den dazu erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgeht);
 - d) die Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Beurteilung.
- IV.5.3.2. Bei verschiedenen Wirkstoffen können zum Nachweis ihrer allgemeinen tiermedizinischen Verwendung auch unterschiedliche Zeiträume erforderlich sein. Der Nachweis der etablierten tiermedizinischen Anwendung eines Arzneimittelbestandteils darf frühestens zehn Jahre, nachdem der betreffende Stoff erstmals systematisch und dokumentiert in der EU als Tierarzneimittel verwendet wurde, erbracht werden.
- IV.5.3.3. „Tiermedizinische Verwendung“ bedeutet nicht ausschließlich die Verwendung als zugelassenes Tierarzneimittel. Die etablierte tiermedizinische Verwendung bezieht sich auf die Verwendung für einen spezifischen therapeutischen Zweck bei der Zieltierart.
- IV.5.3.4. Wenn ein Stoff mit etablierter Anwendung für völlig neue therapeutische Indikationen vorgeschlagen wird, ist es nicht möglich, ausschließlich auf eine etablierte tiermedizinische Verwendung zu verweisen. Es sind zusätzliche Daten über das neue therapeutische Anwendungsgebiet zusammen mit geeigneten Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuchen sowie vorklinischen und klinischen Daten vorzulegen; in einem solchen Fall ist eine Verwendung auf der Grundlage von Artikel 21 nicht möglich.
- IV.5.3.5. Die vom Antragsteller eingereichten veröffentlichten Unterlagen müssen der Öffentlichkeit frei zugänglich sein und von einer angesehenen Quelle, vorzugsweise nach Peer-Review, veröffentlicht werden.
- IV.5.3.6. Die Dokumentation muss genügend Details enthalten, um eine unabhängige Beurteilung zu ermöglichen.

▼ M1

- IV.5.3.7. In den Unterlagen ist auf alle Aspekte der Beurteilung der Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die vorgeschlagene Indikation bei der Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Verabreichungswegs und Dosierungsschemas einzugehen. Sie umfassen einen Überblick über die einschlägigen Veröffentlichungen bzw. verweisen auf einen solchen; dabei sind vor und nach der Zulassung durchgeführte Studien und wissenschaftliche Veröffentlichungen über die Erfahrungen aus epidemiologischen Studien, insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien, zu berücksichtigen.
- IV.5.3.8. Alle Unterlagen, sowohl günstige als auch ungünstige, sind vorzulegen. In Bezug auf die Vorschriften über die allgemeine tiermedizinische Verwendung ist insbesondere zu präzisieren, dass auch ein bibliografischer Verweis auf andere Informationsquellen (beispielsweise Untersuchungen nach der Zulassung, epidemiologische Studien usw.) und nicht nur Daten von Versuchen und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels dienen können, wenn der Antragsteller erläutert und begründet, warum diese Nachweise angeführt werden.
- IV.5.3.9. Öffentliche Beurteilungsberichte oder Zusammenfassungen können nicht als ausreichende Informationsquelle angesehen werden, abgesehen von dem Beurteilungsbericht, der von der Agentur nach der Beurteilung eines Antrags auf Festsetzung von Rückstandshöchstmengen veröffentlicht wird, der in angemessener Weise als wissenschaftliche Dokumentation, insbesondere für Unbedenklichkeitsversuche, verwendet werden kann.
- IV.5.3.10. Besondere Aufmerksamkeit ist auf etwaige fehlende Informationen zu richten und es ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit erbracht werden kann, obwohl bestimmte Informationen fehlen.
- IV.5.3.11. Aus den kritischen Expertenberichten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit hat hervorzugehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das in der Bibliografie geprüfte Arzneimittel trotz der bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel befriedigend oder wissenschaftlich nachweisbar gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.
- IV.5.3.12. Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung, und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen.
- IV.6. **Anträge für begrenzte Märkte**
- IV.6.1. Eine Zulassung kann bei Fehlen umfassender Daten zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit für einen begrenzten Markt erteilt werden, wenn der Antragsteller gemäß Artikel 23 nachweist, dass das Produkt für die Verwendung in einem begrenzten Markt bestimmt ist und dass der Nutzen der Verfügbarkeit des neuen Produkts das Risiko überwiegt, das mit dem Fehlen einiger der in diesem Anhang vorgeschriebenen Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit verbunden ist.
- IV.6.2. Für diese Anträge muss der Antragsteller die Teile 1 und 2, wie in diesem Anhang beschrieben, vorlegen.
- IV.6.3. Für die Teile 3 und 4 können einige der in diesem Anhang geforderten Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit weggelassen werden. Hinsichtlich des Umfangs der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, die weggelassen werden können, sind die von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu berücksichtigen.

▼ M1

- IV.7. Anträge unter außergewöhnlichen Umständen**
- IV.7.1. Unter außergewöhnlichen Umständen im Zusammenhang mit der Gesundheit von Mensch und Tier kann gemäß Artikel 25 eine Zulassung eines Tierarzneimittels vorbehaltlich bestimmter spezifischer Verpflichtungen, Bedingungen und/oder Einschränkungen erteilt werden.
- IV.7.2. Bei solchen Anträgen muss der Antragsteller den in diesem Anhang beschriebenen Teil 1 vorlegen, zusammen mit einer Begründung, warum der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des Tierarzneimittels auf dem Markt das Risiko überwiegt, das dadurch bedingt ist, dass bestimmte Unterlagen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit nicht vorgelegt wurden.
- IV.7.3. Für die Teile 2 und 4 können bestimmte der in diesem Anhang geforderten Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit weggelassen werden, wenn der Antragsteller begründet, dass diese Daten zum Zeitpunkt der Einreichung nicht vorgelegt werden können. Bei der Festlegung der grundlegenden Anforderungen für alle derartigen Anwendungen sind die von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu berücksichtigen.
- IV.7.4. Studien nach der Zulassung können als Teil der Bedingungen für die Zulassung verlangt werden und müssen gemäß den in diesem Anhang dargelegten allgemeinen Grundsätzen für Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen sowie gemäß den einschlägigen Leitliniendokumenten konzipiert, durchgeführt, analysiert und vorgelegt werden, je nachdem, welche Fragestellung in der Studie behandelt werden soll.

ABSCHNITT V

ANFORDERUNGEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR BESONDERE TIERARZNEIMITTEL

In diesem Abschnitt werden für bestimmte Tierarzneimittel je nach Eigenart der darin enthaltenen Wirkstoffe spezifische Anforderungen festgelegt.

- V.1. Tierarzneimittel für neuartige Therapien**
- V.1.1. Allgemeine Vorschriften**
- V.1.1.1. Je nach Wirkstoff und Wirkungsweise könnte ein Tierarzneimittel für neuartige Therapien unter eine der drei Produktkategorien fallen:
- a) Tierarzneimittel, die keine biologischen Tierarzneimittel sind;
 - b) nicht immunologische biologische Tierarzneimittel;
 - c) immunologische Tierarzneimittel.
- V.1.1.2. Im Allgemeinen müssen Anträge auf Zulassung von Tierarzneimitteln für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 4 Absatz 43 dem Format und den Datenanforderungen entsprechen, die in Abschnitt II oder III dieses Anhangs beschrieben sind, je nachdem, wie die neuartige Therapie eingestuft wird. Ein vollständiges Dossier, das die Teile 1, 2, 3 und 4 enthält, ist in der Regel in Übereinstimmung mit den in Abschnitt II oder III beschriebenen Anforderungen und allen von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien einzureichen. Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs sind in begründeten Fällen möglich. Gegebenenfalls und unter Berücksichtigung der Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien können zusätzliche Anforderungen für bestimmte Arten von Arzneimitteln relevant sein.

▼ M1

- V.1.1.3. Die Herstellungsverfahren für Tierarzneimittel für neuartige Therapien müssen den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis entsprechen, die erforderlichenfalls angepasst werden, um die Besonderheiten dieser Produkte zu berücksichtigen. Es sind spezifische Leitlinien für Tierarzneimittel für neuartige Therapien zu erstellen, die die Besonderheiten ihres Herstellungsverfahrens angemessen berücksichtigen.
- V.1.1.4. Je nach der spezifischen Beschaffenheit eines Arzneimittels für neuartige Therapien kann die Verwendung des Produkts möglicherweise mit spezifischen Risiken verbunden sein. Diese Risiken werden unter Anwendung einer Risikoprofilierungsmethode ermittelt, um die mit dem spezifischen Produkt verbundenen Risiken und die Risikofaktoren, die zu diesen Risiken beitragen, zu identifizieren. In diesem Zusammenhang wären Risiken alle potenziellen ungünstigen Auswirkungen, die mit der Verwendung des neuartigen Therapieprodukts verbunden sein können und die für die Zielbevölkerung und/oder den Anwender, den Verbraucher und/oder die Umwelt von Bedeutung sind. Die Risikoanalyse kann sich auf die gesamte Entwicklung beziehen. Zu den Risikofaktoren, die berücksichtigt werden können, gehören die Herkunft des Ausgangsmaterials (Zellen usw.), die Wirkungsweise im Tier (Proliferation, Auslösung einer Immunantwort, Verbleib im Körper usw.), der Grad der Zellmanipulation (z. B. das Herstellungsverfahren), die Kombination des Wirkstoffs mit bioaktiven Molekülen oder Strukturmaterialien, das Ausmaß der Replikationskompetenz der *in vivo* verwendeten Viren oder Mikroorganismen, der Grad der Integration von Nukleinsäuresequenzen oder Genen in das Genom, die Langzeitfunktionsfähigkeit, das Onkogenitätsrisiko, die Off-Target-Effekte und die Art der Verabreichung oder Verwendung.
- V.1.1.5. Auf der Grundlage der Auswertung der Informationen über die ermittelten Risiken und Risikofaktoren wird ein spezifisches Profil jedes einzelnen Risikos erstellt, das mit einem bestimmten Produkt verbunden ist und dazu verwendet werden kann, zu bestimmen und zu begründen, inwiefern der vorgelegte Datensatz die erforderlichen Garantien für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bietet und geeignet ist, einen Zulassungsantrag zu unterstützen, insbesondere für diejenigen Aspekte der Arzneimittel für neuartige Therapien, die über den derzeitigen Kenntnisstand hinausgehen.
- V.1.1.6. Um Datenlücken oder Unsicherheiten zum Zeitpunkt der Produktzulassung zu überwinden, kann die Durchführung von Maßnahmen oder Studien nach der Zulassung von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden. Um frühe oder verzögerte Signale von Nebenwirkungen zu erkennen, klinische Folgen solcher Reaktionen zu vermeiden und eine rechtzeitige Behandlung zu gewährleisten sowie Informationen über die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu gewinnen, sind in einem Risikomanagementplan die vorgesehenen Maßnahmen zur Sicherstellung einer solchen Weiterverfolgung im Einzelnen darzulegen.
- V.1.1.7. Für jedes Arzneimittel für neuartige Therapien, insbesondere für solche, die in der Veterinärmedizin als im Entstehen begriffen gelten, wird empfohlen, rechtzeitig vor der Einreichung des Zulassungsdossiers den Rat der Agentur einzuholen, um das Produkt zu klassifizieren, die anzuwendende Dossierstruktur zu bestimmen und sachdienliche Informationen über den zusätzlichen Datensatz zu erhalten, der zur Erhärtung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich sein kann.
- V.1.2. **Qualitätsanforderungen**
- V.1.2.1. Im Allgemeinen sind eine Beschreibung der Zusammensetzung, des Herstellungsverfahrens, der Konsistenz der Produktion, der Kontrollen der Ausgangsstoffe, der während des Herstellungsverfahrens durchgeführten Kontrollen, der Prüfung des Fertigprodukts einschließlich der Durchführung einer Prüfung der Wirkung oder einer Quantifizierung des Wirkstoffs sowie Haltbarkeitsdaten vorzulegen.

▼ M1

- V.1.2.2. Die Datenanforderungen für die Herstellung und Prüfung von Tierarzneimitteln für neuartige Therapien biologischen Ursprungs, die als biologisches oder immunologisches Produkt eingestuft sind, entsprechen im Allgemeinen denen für biologische oder immunologische Arzneimittel (wie in Abschnitt III dieses Anhangs beschrieben), einschließlich der Notwendigkeit einer entsprechenden Potenzprüfung. Es kann Fälle geben, in denen zusätzliche Anforderungen gelten, z. B. für Zellen und Vektorgenkonstrukte.
- V.1.2.3. Für Tierarzneimittel für neuartige Therapien, die durch chemische Synthese hergestellt werden, gelten im Allgemeinen die gleichen Datenanforderungen wie für Tierarzneimittel, die keine biologischen Arzneimittel sind (wie in Abschnitt II dieses Anhangs beschrieben). Es kann Fälle geben, in denen zusätzliche Anforderungen gelten, z. B. die Anforderung einer einschlägigen Potenzprüfung.
- V.1.3. **Sicherheitsanforderungen**
- V.1.3.1. Je nach Art des Produkts und seines Verwendungszwecks können weitere Daten zur Bewertung der Sicherheit für das Zieltier, den Anwender, den Verbraucher oder die Umwelt sachdienlich sein, wie in einer Risikoanalyse im Einzelfall zu ermitteln ist.
- V.1.3.2. Die Vorschriften gemäß Richtlinie 2001/18/EG sind zu berücksichtigen, wenn das behandelte Tier selbst ein genetisch veränderter Organismus werden könnte. Die Richtlinie 2001/18/EG gilt zwar für Fertigprodukte, die genetisch veränderte Organismen enthalten, sie ist aber nach wie vor der beste derzeit verfügbare technische Leitfadens für die Auflistung der erforderlichen Daten. Insbesondere geht es um die Integrationsrate der DNA in Keimzellen (und damit die Übertragbarkeit auf die Nachkommen) bzw. die mögliche Übertragung der gentechnisch veränderten Zellen auf die Nachkommen. Es sei auch darauf hingewiesen, dass diese Problematik bei der Betrachtung von Heimtieren und für zur Lebensmittelgewinnung genutzten Tieren (menschlicher Verzehr von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten) nicht völlig gleich ist.
- V.1.3.3. Für Stoffe, die zur Integration in das Genom oder zur Genom-Editierung bestimmt sind, müssen geeignete Tests durchgeführt werden, um das Risiko von Off-Target-Veränderungen und/oder der Insertionsmutagenese zu bewerten.
- V.1.4. **Wirksamkeitsanforderungen**
- V.1.4.1. Die Anforderungen an die Wirksamkeitsdaten unterscheiden sich vor allem in Abhängigkeit von den beabsichtigten Indikationen für die Anwendung bei den Zieltierarten. Je nach Einstufung des Arzneimittels für neuartige Therapien und Verwendungszweck bei der Zieltierart können die in den Abschnitten II oder III genannten Anforderungen an die Wirksamkeit für ein Arzneimittel für neuartige Therapien gelten.
- V.1.4.2. Die beanspruchten Indikationen müssen durch entsprechende Daten bei der Zieltierart belegt werden.
- V.1.5. **Spezifische Datenanforderungen für bestimmte Arten von Arzneimitteln für neuartige Therapien**
- V.1.5.1. **Grundlagen**
- V.1.5.1.1. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien können zusätzlich zu den Standardanforderungen an die Bewertung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit spezifische Anforderungen angebracht sein.

▼ M1

V.1.5.1.2. In den folgenden Abschnitten werden spezifische Anforderungen hervorgehoben, die für bestimmte Arten von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu berücksichtigen sind. Diese spezifischen Anforderungen, die für einen bestimmten Typ eines Arzneimittels für neuartige Therapien festgelegt wurden, stellen eine nicht erschöpfende Liste von Anforderungen dar, die möglicherweise von Fall zu Fall und auf der Grundlage einer Risikoanalyse an das betreffende Produkt angepasst werden müssen.

V.1.5.1.3. In allen Fällen und insbesondere bei neuartigen Therapien, die im Bereich der Tiermedizin als im Entstehen begriffen gelten, müssen die Antragsteller den aktuellen Stand der veterinärmedizinischen Kenntnisse und die von der Agentur und der Kommission veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien im Einklang mit Abschnitt I dieses Anhangs berücksichtigen.

V.1.5.2. Tierarzneimittel für die Gentherapie

V.1.5.2.1. Gentherapeutika sind biologische Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Tier verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen. Ihre therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die sie enthalten, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

V.1.5.2.2. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

- a) Es sind Informationen zu allen Ausgangsstoffen vorzulegen, die für die Herstellung des Wirkstoffs verwendet werden, einschließlich der Produkte, die für die genetische Veränderung der Zellen und, soweit zutreffend, für die anschließende Kultivierung sowie für die Konservierung der genetisch veränderten Zellen benötigt werden, wobei das mögliche Fehlen von Reinigungsschritten berücksichtigt werden muss.
- b) Bei Produkten, die einen Mikroorganismus oder ein Virus enthalten, sind Daten zur genetischen Veränderung, Sequenzanalyse, Attenuierung der Virulenz, zum Tropismus für spezifische Gewebe- und Zellarten, zur Abhängigkeit des Mikroorganismus oder Virus vom Zellzyklus, zur Pathogenität und zu den Eigenschaften des Parentalstammes vorzulegen.
- c) Prozessbedingte und produktbedingte Verunreinigungen sind in den betreffenden Abschnitten des Dossiers zu beschreiben, insbesondere eine Kontaminierung mit replikationskompetenten Viren, falls der Vektor replikationsinkompetent sein soll.
- d) Bei Plasmiden erfolgt während der gesamten Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine Quantifizierung der verschiedenen Plasmidformen.
- e) Bei genetisch veränderten Zellen sind die Eigenschaften der Zellen vor und nach der genetischen Veränderung sowie vor und nach sämtlichen anschließenden Einfrier-/Lagervorgängen zu prüfen. Bei genetisch veränderten Zellen gelten zusätzlich zu den besonderen Anforderungen an Gentherapeutika die Qualitätsanforderungen an Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte;

▼ **M1**

- f) ungezielte Insertionen (die z. B. zu Tumoren/Krebs, Stoffwechselstörungen führen) sowie Insertionsmutagenese und Genotoxizität (Insertion genetischer Elemente und die Expression von DNA-modifizierenden Proteinen als Vermittler genotoxischer Nebenwirkungen) bei den Zieltierarten müssen berücksichtigt werden;
- g) Studien zur Keimbahnübertragung sind vorzulegen; anderenfalls ist dies zu begründen.

V.1.5.3. Für die regenerative Medizin, die Gewebezüchtung oder die Zelltherapie entwickelte Tierarzneimittel

V.1.5.3.1. Unter regenerativer Medizin versteht man einen weiten Bereich von Produkten und Therapien mit dem allgemeinen Ziel der Wiederherstellung von Funktionen. Zu diesen Arzneimitteln gehören zellbasierte Therapien, zu denen auch Produkte aus Gewebezüchtung zählen.

V.1.5.3.2. Tierarzneimittel für Zelltherapien sind biologische Tierarzneimittel, die aus Zellen oder Geweben bestehen, die in Bezug auf ihre Natur oder Funktion substanziell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht der-/denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe. Ihnen werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Tier verwendet oder ihm verabreicht oder um ein Gewebe zu regenerieren, zu reparieren oder zu ersetzen.

V.1.5.3.3. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

- a) es sind Informationen in zusammengefasster Form über Beschaffung und Testung der als Ausgangsstoffe verwendeten Gewebe und Zellen tierischen Ursprungs vorzulegen. Werden als Ausgangsstoffe Zellen oder Gewebe verwendet, die nicht gesund sind, ist dies zu begründen;
- b) auf die mögliche Variabilität, die durch tierische Gewebe und Zellen eingebracht wird, ist im Rahmen der Validierung des Herstellungsverfahrens, der Charakterisierung von Wirkstoff und Fertigprodukt, der Entwicklung von Untersuchungsverfahren und der Festlegung von Spezifikationen und Haltbarkeit einzugehen;
- c) für die genetische Veränderung der Zellen gelten die technischen Anforderungen für Gentherapeutika;
- d) es sind aussagekräftige Informationen über die Charakterisierung der Zellpopulation oder des Zellgemischs im Hinblick auf Identität, Reinheit (z. B. Fremderreger und zelluläre Verunreinigungen), Lebensfähigkeit, Wirksamkeit, Karyotyp, Tumorgenizität und Eignung für den medizinischen Verwendungszweck vorzulegen. Die genetische Stabilität der Zellen ist nachzuweisen;
- e) die Auswirkungen und Wechselwirkungen aller Bestandteile, die (direkt oder durch Abbau oder Metabolisierung) mit dem Wirkstoff interagieren können, müssen untersucht werden;

▼ **M1**

- f) ist eine dreidimensionale Struktur Teil der bezweckten Funktion, hat die Charakterisierung der zellbasierten Arzneimittel auch den Differenzierungsstatus, die strukturelle und funktionale Organisation der Zellen und, falls vorhanden, die erzeugte extrazelluläre Gerüstsubstanz zu umfassen.

V.1.5.4. Speziell für die Phagentherapie entwickeltes Tierarzneimittel

- V.1.5.4.1. Bakteriophagen sind Viren, die zur Vermehrung auf bakterielle Wirte angewiesen sind und sehr spezifisch auf bestimmte Bakterienstämme wirken. Die Phagentherapie kann z. B. als Alternative zu Antibiotika eingesetzt werden. Im Allgemeinen bestehen Bakteriophagen aus einem Genom, das aus ein- oder doppelsträngiger DNA oder RNA besteht und von einem Proteinkapsid eingekapselt ist. Aufgrund der Vielfalt der vorgesehenen Behandlungsziele und der Spezifität der Bakteriophagen wird es notwendig sein, den geeigneten Bakteriophagenstamm gegen den krankheitsverursachenden Bakterienstamm von Fall zu Fall für den individuellen Krankheitsausbruch auszuwählen.

- V.1.5.4.2. Die Qualität und Quantität der Bakteriophagen, die im Fertigprodukt verwendet werden sollen, sind normalerweise variabel. Eine feste qualitative und quantitative Zusammensetzung von Bakteriophagen wird daher nicht der Normalfall sein, da die Phagen laufend angepasst werden müssen. Darauf aufbauend muss ein Zellenbestand an Bakteriophagenstämmen etabliert und gepflegt werden (vergleichbar mit einem Multi-Strain-Ansatz).

- V.1.5.4.3. Bakteriophagen sowie Wirtsbakterien/Master-Zellbanken für die Herstellung sollen vorzugsweise auf Basis eines Master-Zellsystems hergestellt werden. Es ist zu bestätigen, dass der verwendete Bakteriophage lytisch ist.

- V.1.5.4.4. Das Nichtvorhandensein von Resistenzgenen und das Nichtvorhandensein von Genen, die für Virulenzfaktoren kodieren, muss auf allen Stammsamen nachgewiesen werden.

- V.1.5.4.5. Die Indikation dient der prophylaktischen, metaphylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung einer oder mehrerer spezifischer Infektion(en) oder Infektionskrankheit(en). Die Wirksamkeit der Behandlung ist mit der lytischen Wirkung der Phagen verbunden, die denjenigen Bakteriophagen bakterizide Wirkung verleiht, die für den betreffenden Bakterienstamm spezifisch sind.

- V.1.5.4.6. Bei genetisch veränderten Phagen ist die genetische Veränderung zu beschreiben.

V.1.5.5. Tierarzneimittel aus der Nanotechnologie

- V.1.5.5.1. Nanotechnologien werden in erster Linie als Technologie zur Erzeugung von Trägern für chemisch synthetisierte Stoffe gesehen, können aber auch Träger für biologische Stoffe sein. Die Verwendung von Nanopartikeln kann eine Möglichkeit sein, die Abgabe von schwer löslichen oder toxischen Stoffen zu steuern.

- V.1.5.5.2. Die „Nanotechnologie“ entspricht dem Design, der Charakterisierung und der Produktion von Nanomaterialien durch die Kontrolle von Form und Größe im Nanobereich (bis zu etwa 100 nm).

- V.1.5.5.3. Als „Nanopartikel“ werden solche bezeichnet, die zwei oder mehr Dimensionen auf der Nanoskala haben.

- V.1.5.5.4. Im Bereich der Veterinärmedizin sind Nanopartikel für das Arzneimittelabgabesystem als „Produkte aus der Nanotechnologie“ von Belang: Nanopartikel werden mit Stoffen konjugiert, um die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Eigenschaften zu verändern. mRNA-Medikamente werden eher in Nanopartikel-Anwendungen verkapselt.

▼ M1

V.1.5.5.5. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten zur Qualität der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

- a) die Größenverteilung der Partikel muss bestimmt werden;
- b) es muss ein geeigneter In-vitro-Test für ihre Funktion und mögliche Abgabekapazität (bei Nutzung als Arzneimittelabgabesystem) verwendet werden.

V.1.5.5.6. Im Hinblick auf die Sicherheit kann die Art der Gefahren, die durch die Verwendung von Nanopartikeln für die Arzneimittelverabreichung eingeführt werden, über die konventionellen Gefahren hinausgehen, die durch Chemikalien in klassischen Verabreichungsmatrizen entstehen. Daher sind die folgenden Aspekte hinsichtlich der Sicherheit zu berücksichtigen:

- a) Die Nanopartikel zur Arzneimittelabgabe könnten die Toxizität des Arzneimittels beeinflussen. Die Toxizität des Wirkstoffs ist für das Produkt von zentraler Bedeutung, aber auch die Toxizität der Nanopartikel für die Arzneimittelabgabe ist zu berücksichtigen, da sie spezifische Risiken einführen können (Agglomerate, Zytotoxizität), Verunreinigungen durch Adsorption transportieren können, toxische Stoffe durch Abbau oder Solubilisierung erzeugen können oder durch physiologische Barrieren (hämatoenzephalale, fetoplazentare, Zell- und Kernmembranen usw.) übertragen werden können. In diesem Zusammenhang gilt Folgendes:
 - i) Wenn physiologische Barrieren überschritten werden, sind die Auswirkungen von Nanopartikeln für die Arzneimittelabgabe auf das/die entsprechende(n) Organ(e) zu untersuchen;
 - ii) Die Auswirkungen von Agglomeraten sind in den verschiedenen Zielorganen zu untersuchen, wobei insbesondere die Gefahr von Embolien in den kleineren Blutgefäßen zu berücksichtigen ist;
 - iii) Sicherheitsprobleme der Nanopartikel für die Arzneimittelabgabe können mit einer kumulativen Wirkung, einem Abbauprofil oder einer Persistenz im Körper mit negativen Auswirkungen auf die Funktionen der Zielorgane verbunden sein;
 - iv) Sicherheitsprobleme können auch auf Zellebene wahrgenommen werden. Die Zellen sind möglicherweise nicht immer in der Lage, die durch die Zellmembran transportierten Nanopartikel zu eliminieren, was insbesondere über die Induktion eines oxidativen Stresses zu Zytotoxizität führt. Die durchzuführenden toxikologischen Tests müssen in der Lage sein, diese Zytotoxizität und die damit verbundenen Aspekte, wie z. B. die Bildung toxischer freier Radikale und Biopersistenz, zu bewerten.
- b) Das toxikologische Profil der in Nanopartikeln zur Arzneimittelabgabe enthaltenen Wirkstoffe kann sich unterscheiden, da sie sich in verschiedenen inneren Organen unterschiedlich verteilen können (unterschiedliche Löslichkeit in biologischen Bindesubstanzen) oder da sie unerwartet verschiedene biologische Barrieren im Körper, wie z. B. die Gehirnschranke, überwinden können.
- c) Die mit den Wirkstoffen verbundenen Nebenwirkungen können sich verstärken, wenn sie durch Nanopartikel abgegeben werden.

▼ **M1**

- d) Probleme in Bezug auf die Immunsicherheit wie Immuntoxizität (direkte Schädigung von Immunzellen), Immunstimulation, Immunsuppression und Immunmodulation (z. B. Komplementaktivierung, Entzündung, Aktivierung der angeborenen oder adaptiven Immunität) wurden bereits für Nanomedikamente identifiziert.
- e) Die Fähigkeit von Nanopartikeln, entzündliche oder allergische Reaktionen hervorzurufen, muss berücksichtigt werden. Die Fähigkeit, in den Blutkreislauf einzudringen und Entzündungsreaktionen zu induzieren, kann zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung oder Fibrinolyse mit weiteren Folgen wie Thrombose führen. Die Hämokompatibilität der Nanopartikel ist daher zu prüfen.

V.1.5.6. Antisense-RNA-Therapie und RNA-Interferenz-Therapieprodukte

- V.1.5.6.1. Antisense-Therapie- und Interferenztherapie-Produkte können durch Synthese oder durch rekombinante Techniken erzeugt werden.
- V.1.5.6.2. Antisense-RNA ist eine einzelsträngige RNA, die komplementär zu einer proteincodierenden Boten-RNA ist, mit der sie hybridisiert und dadurch deren Translation in Protein blockiert.
- V.1.5.6.3. RNA-Interferenz ist ein biologischer Prozess, bei dem RNA-Moleküle die Genexpression oder -translation hemmen, indem sie gezielt mRNA-Moleküle neutralisieren.
- V.1.5.6.4. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:
 - a) die Mindestmenge an RNA-Segmenten pro Volumen muss im Rahmen von Kontrollprüfungen des fertigen Produkts festgelegt werden, ebenso wie die Bestätigung, dass die RNA-Segmente die richtige Sequenz aufweisen;
 - b) bei bestimmten Antisense-Therapieprodukten, die unter Abschnitt II dieses Anhangs fallen, kann ein Potenz-Bioassay für ihre Freigabeproofung erforderlich sein;
 - c) die Haltbarkeitsstudien umfassen einen Test zur Überwachung der Abbaugeschwindigkeit der RNA-Segmente im Laufe der Zeit;
 - d) bei Antisense-RNA-Therapieprodukten sind die möglichen schädlichen Wirkungen aufgrund von On- oder Off-Target-Bindung sowie mögliche schädliche Nicht-Antisense-Effekte, z. B. aufgrund von Akkumulation, pro-inflammatorischen Reaktionen und Aptamer-Bindung, zu berücksichtigen;
 - e) bei RNAi-Therapieprodukten sind die möglichen schädlichen Auswirkungen der Off-Target-Interferenz (durch den positiven RNAi-Strang) zu berücksichtigen, ebenso wie die Möglichkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Störungen des zentralen Nervensystems zu verursachen;
 - f) bei Antisense-RNA-Therapeutika und RNA-Interferenz-Therapeutika, die für die Gentherapie bestimmt sind, sind die Anforderungen für Gentherapie-Tierarzneimittel zu berücksichtigen.

▼ M1**V.2. Impfantigen-Stammdokumentation**

Für besondere immunologische Tierarzneimittel und abweichend von Abschnitt IIIb Teil 2 wird das Konzept einer Impfantigen-Stammdokumentation eingeführt.

V.2.1. Grundlagen

V.2.1.1. Im Sinne dieses Anhangs ist unter einer Impfantigen-Stammdokumentation ein eigenständiger Teil des Antragsdossiers für einen Impfstoff zu verstehen, in dem alle sachdienlichen Angaben zur Qualität jedes einzelnen Wirkstoffs, der Bestandteil des Tierarzneimittels ist, enthalten sind. Dieser eigenständige Teil kann für einen oder für mehrere monovalente und/oder kombinierte Impfstoffe gemeinsam gelten, die vom gleichen Antragsteller oder Zulassungsinhaber eingereicht werden.

V.2.1.2. Die Verwendung der Impfantigen-Stammdokumentation ist optional. Bei kombinierten Impfstoffen sind die Impfantigene anzugeben, die in die Impfantigen-Stammdokumentation aufgenommen werden sollen, und für jedes dieser Antigene ist eine eigene Impfantigen-Stammdokumentation erforderlich.

V.2.1.3. Antrag und Genehmigung einer Impfantigen-Stammdokumentation müssen mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien übereinstimmen.

V.2.2. Inhalt

Das Dossier der Impfantigen-Stammdokumentation muss die Angaben in den Teilen V.2.2.1 bis V.2.3.3 enthalten, die den entsprechenden Abschnitten von Teil 1 (Zusammenfassung der Unterlagen) und Teil 2 (Qualitätsbezogene Unterlagen) gemäß Abschnitt IIIb dieses Anhangs entnommen sind:

V.2.2.1. Zusammenfassung der Unterlagen (Teil 1)

Es sind der Name und die Anschrift des Herstellers und der Unternehmensstandorte, die an den verschiedenen Stufen der Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs beteiligt sind, zusammen mit Kopien der entsprechenden Herstellungserlaubnisse anzugeben.

V.2.2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Bestandteile (Teil 2.A)

Die vollständige und genaue Bezeichnung des Wirkstoffs (z. B. Virus- oder Bakterienstamm, Antigen) ist anzugeben, so wie sie auch bei jedem Fertigprodukt genannt wird. Es sind Informationen über die für den Wirkstoff relevante Produktentwicklung vorzulegen.

V.2.2.3. Angaben über die Herstellungsweise (Teil 2.B)

Es sind Angaben über die Herstellungsweise für den Wirkstoff vorzulegen, einschließlich der Validierung der wichtigsten Produktionsstufen und gegebenenfalls einer Begründung für die vorgeschlagene Zwischenlagerung. Für inaktivierte Impfstoffe sind die für die Inaktivierung des Wirkstoffs relevanten Daten, einschließlich der Validierung des Inaktivierungsprozesses, vorzulegen.

V.2.2.4. Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe (Teil 2.C)

V.2.2.4.1. Es gelten die in Abschnitt IIIb.2C beschriebenen und für den Wirkstoff relevanten Standardanforderungen.

V.2.2.4.2. Es sind Informationen über den Wirkstoff (z. B. Virus-/Bakterienstamm), Substrat (Zellen, Kulturmedium) und alle bei der Herstellung des Wirkstoffs verwendeten Rohstoffe (die in einem Arzneibuch aufgeführt sind oder nicht, biologischer oder nicht biologischer Natur) anzugeben.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die durchgeführten Prozesse und Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen.

V.2.2.4.4. Gegebenenfalls ist eine Risikobewertung für TSE und Fremderreger vorzulegen. Es ist zu beachten, dass für die TSE- und Fremderreger-Risikobewertung die Zieltierart zu berücksichtigen ist, die für die Fertigprodukte unter Bezugnahme auf die Impfantigen-Stammdokumentation beibehalten wird. Warnhinweise oder Verwendungsbeschränkungen können auf der Ebene der Impfantigen-Stammdokumentation eingebracht werden, je nach den vorliegenden Informationen, die während der Risikoanalyse auf der Ebene des Fertigprodukts abgeschwächt werden können.

V.2.2.4.5. Wird der Wirkstoff durch rekombinante Techniken gewonnen, sind alle entsprechenden relevanten Daten über das gentechnisch veränderte Virus/Bakterium vorzulegen.

V.2.2.5. Kontrollen während des Herstellungsprozesses (Teil 2.D)

Die in Abschnitt IIIb.2D beschriebenen Standardanforderungen gelten für die prozessbegleitenden Kontrollen, die während der Herstellung des Wirkstoffs durchgeführt werden, einschließlich der Validierungen von Schlüsselkontrollprüfungen und, falls relevant, einer vorgeschlagenen Zwischenlagerung (vor der Mischung).

V.2.2.6. Gleichbleibende Qualität der Chargen (Teil 2.F)

Für den Nachweis der gleichbleibenden Qualität bei der Herstellung des Antigens gelten die in Abschnitt IIIb.2F beschriebenen Standardanforderungen.

V.2.2.7. Haltbarkeit (Teil 2.G)

Es gelten die in Abschnitt IIIb.2G beschriebenen Standardanforderungen zum Nachweis der Haltbarkeit des Antigens und gegebenenfalls der Zwischenlagerung.

V.2.3. Beurteilung und Zertifizierung

V.2.3.1. Für Impfstoffe, die neue Impfantigene enthalten und für die es noch keine Impfantigen-Stammdokumentation gibt, legt der Antragsteller der Agentur ein vollständiges Dossier für den Zulassungsantrag vor, das alle Impfantigen-Stammdokumentationen für jedes einzelne Impfantigen enthält, für das eine Impfantigen-Stammdokumentation verwendet werden soll. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Impfantigen-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird für jede Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der Unionsrechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beigefügt wird. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Europäischen Union gültig.

V.2.3.2. Teil V.2.3.1 gilt ebenso für jeden Impfstoff, der aus einer neuartigen Kombination von Impfantigenen besteht, und zwar ungeachtet dessen, ob eines oder mehrere dieser Impfantigene Bestandteil von in der EU bereits zugelassenen Impfstoffen ist/sind.

V.2.3.3. Änderungen am Inhalt einer Impfantigen-Stammdokumentation für einen in der Europäischen Union zugelassenen Impfstoff werden von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen. Fällt die Beurteilung positiv aus, erteilt die Agentur für die Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Unionsvorschriften. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Europäischen Union anwendbar.

▼ **M1****V.3. Multi-Strain-Dossier**

- V.3.1. Für bestimmte immunologische Tierarzneimittel wird abweichend von den Bestimmungen für Wirkstoffe in Teil 2 Abschnitt IIIb das Konzept eines Multi-Strain-Dossiers eingeführt.
- V.3.2. Unter einem Multi-Strain-Dossier ist ein Einzeldossier zu verstehen, das die sachdienlichen Daten für eine einmalige gründliche wissenschaftliche Beurteilung der verschiedenen möglichen Stämme/Kombinationen von Stämmen enthält und die Genehmigung von Impfstoffen gegen antigenvariable inaktivierte Viren oder Bakterien ermöglicht, für die eine rasche oder häufige Änderung der Zusammensetzung von Impfstoffformulierungen erforderlich ist, um die Wirksamkeit im Hinblick auf die epidemiologische Situation vor Ort zu gewährleisten. Je nach der epidemiologischen Situation, in der der Impfstoff verwendet werden soll, könnte eine Reihe von Stämmen aus den im Dossier enthaltenen ausgewählt werden, um ein Fertigprodukt zu formulieren.
- V.3.3. Jedes Multi-Strain-Dossier gilt nur für eine Virusart, Bakteriengattung oder einen Vektor für eine bestimmte Krankheit; Mischungen verschiedener Viren, die zu unterschiedlichen Familien, Gattungen oder Arten gehören, oder Bakterien, die zu unterschiedlichen Familien oder Gattungen gehören, können im Rahmen eines Multi-Strain-Dossiers nicht zugelassen werden.
- V.3.4. Bei neuen Anträgen auf Zulassung mit Multi-Strain-Dossier, bei denen es für ein bestimmtes Virus/Bakterium/eine bestimmte Krankheit noch keinen zugelassenen Multi-Strain-Impfstoff gibt, ist die Eignung für das Multi-Strain-Dossier-Konzept von der Agentur vor Einreichung des Antrags zu bestätigen.
- V.3.5. Die Einreichung von Multi-Strain-Dossiers muss den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien entsprechen.

V.4. Impfstoff-Plattformtechnologie**V.4.1. Grundlagen**

- V.4.1.1. Die Impfstoff-Plattformtechnologie ist eine Sammlung von Technologien, denen die Verwendung eines „Gerüst“-Trägers oder Vektors gemeinsam ist, der für jeden von der Plattform abgeleiteten Impfstoff mit einem anderen Antigen oder einer anderen Gruppe von Antigenen modifiziert wird. Dazu gehören unter anderem proteinbasierte Plattformen (virusähnliche Partikel), DNA-Impfstoffplattformen, mRNA-basierte Plattformen, Replikons (selbstreplizierende RNA) sowie virale und bakterielle Vektorimpfstoffe.
- V.4.1.2. Bei Zulassungsanträgen für immunologische Tierarzneimittel, die auf der Grundlage von Impfstoff-Plattformtechnologien hergestellt werden, wird davon ausgegangen, dass die Datenanforderungen reduziert werden können. Für das erste Produkt eines Herstellers, das auf einer bestimmten Plattformtechnologie für eine bestimmte Zieltierart basiert, ist ein vollständiges Dossier erforderlich. Zum Zeitpunkt der Einreichung des ersten (vollständigen) Dossiers auf der Grundlage der Plattformtechnologie kann der Antragsteller parallel dazu eine „Plattformtechnologie-Stammdokumentation“ einreichen, die alle Daten in Bezug auf die Plattform enthält, für die mit hinreichender wissenschaftlicher Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass sie unabhängig von den betroffenen Antigenen/Genen, die der Plattform hinzugefügt werden, unverändert bleiben. Die Art der Daten, die in die Plattformtechnologie-Stammdokumentation aufzunehmen sind, hängt von der Art der Plattform ab.
- V.4.1.3. Sobald eine Plattformtechnologie-Stammdokumentation zertifiziert ist, kann das Zertifikat verwendet werden, um die entsprechenden Datenanforderungen in nachfolgenden Zulassungsanträgen zu erfüllen, die auf derselben Plattform basieren und für dieselbe Zieltierart bestimmt sind.

▼ M1V.4.2. **Beurteilung und Zertifizierung**

V.4.2.1. Die Einreichung der Plattformtechnologie-Stammdokumentationen muss den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien entsprechen. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Plattformtechnologie-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden Unionsvorschriften für die Stammdokumentation der Plattformtechnologie ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beizufügen ist. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Europäischen Union gültig.

V.4.2.2. Änderungen am Inhalt einer Plattformtechnologie-Stammdokumentation für einen in der Europäischen Union zugelassenen Impfstoff werden von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen.

V.4.2.3. Fällt die Bewertung positiv aus, erteilt die Agentur für die Stammdokumentation der Plattformtechnologie eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Unionsvorschriften.

V.5. **Zugelassene homöopathische Tierarzneimittel**V.5.1. **Qualität (Teil 2)**

Die Bestimmungen von Abschnitt II.2. Teil 2 gilt für die in Artikel 85 Absatz 2 genannten Unterlagen zur Zulassung homöopathischer Tierarzneimittel mit den folgenden Änderungen.

V.5.2. **Terminologie**

Die lateinische Bezeichnung der im Antragsdossier beschriebenen homöopathischen Ursubstanz muss mit der lateinischen Bezeichnung des Europäischen Arzneibuchs oder — sollte diese darin fehlen — eines amtlichen Arzneibuchs eines Mitgliedstaats übereinstimmen. Gegebenenfalls ist anzugeben, welche traditionellen Benennungen in den einzelnen Mitgliedstaaten verwendet werden.

V.5.3. **Kontrolle der Ausgangsstoffe**

Die dem Antrag beigelegten Angaben und Unterlagen zu den Ausgangsstoffen, d. h. zu allen verwendeten Stoffen, einschließlich der Rohstoffe und Zwischenprodukte bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem zugelassenen homöopathischen Fertigtierarzneimittel verarbeitet werden sollen, sind durch zusätzliche Daten zur homöopathischen Ursubstanz zu ergänzen.

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für sämtliche Ausgangs- und Rohstoffe sowie für alle Zwischenschritte des Herstellungsprozesses bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem homöopathischen Fertigprodukt verarbeitet werden sollen. Falls ein toxischer Bestandteil enthalten ist, ist dieser möglichst in der endgültigen Verdünnung zu kontrollieren. Ist dies aufgrund des hohen Verdünnungsgrades nicht möglich, ist dieser toxische Bestandteil üblicherweise in einem früheren Stadium zu kontrollieren. Jeder Herstellungsschritt von den Ausgangsstoffen bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigprodukt verarbeitet werden sollen, ist vollständig zu beschreiben.

Im Fall von Verdünnungen sollten die Verdünnungsschritte in Übereinstimmung mit den homöopathischen Herstellungsverfahren erfolgen, die in der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder, falls dort nicht vorhanden, in einem offiziellen Arzneibuch eines Mitgliedstaats festgelegt sind.

▼ M1**V.5.4. Kontrollprüfungen des Fertigarzneimittels**

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für das fertige homöopathische Tierarzneimittel. Jede Ausnahme ist vom Antragsteller hinreichend zu begründen

Die Identität und der Gehalt aller toxikologisch relevanten Bestandteile sind zu bestimmen. Lässt sich begründen, dass eine Identitäts-/Gehaltsbestimmung aller toxikologisch relevanten Bestandteile z. B. wegen ihrer Verdünnung im Fertigarzneimittel nicht möglich ist, so ist die Qualität durch eine vollständige Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsprozesses nachzuweisen.

V.5.5. Haltbarkeitsversuche

Die Haltbarkeit des Fertigprodukts ist nachzuweisen. Haltbarkeitsdaten der homöopathischen Ursubstanzen sind in der Regel auch auf daraus gewonnene Verdünnungen/Potenzierungen übertragbar. Ist aufgrund des Verdünnungsgrades keine Identitäts-/Gehaltsbestimmung des Wirkstoffs möglich, können die Haltbarkeitsdaten der Darreichungsform berücksichtigt werden.

V.5.6. Sicherheitsdokumentation (Teil 3)

Teil 3 gilt für homöopathische Tierarzneimittel gemäß Artikel 4 Absatz 10 der vorliegenden Verordnung mit der folgenden Spezifikation, unbeschadet der Bestimmungen der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission⁽⁷⁾ über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs.

Fehlende Informationen sind zu begründen, z. B. ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit angenommen werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

⁽⁷⁾ Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (ABl. L 15 vom 20.1.2010, S. 1).



ANHANG III

VERZEICHNIS DER VERPFLICHTUNGEN GEMÄß ARTIKEL 136
ABSATZ 1

- (1) Verpflichtung, als Antragsteller angemessene Informationen und Unterlagen gemäß Artikel 6 Absatz 4 vorzulegen;
- (2) Verpflichtung, in einem gemäß Artikel 62 übermittelten Antrag die in Absatz 2 Buchstabe b dieses Artikels genannten Daten vorzulegen;
- (3) Verpflichtung, die Anforderungen gemäß Artikel 23 und Artikel 25 zu erfüllen;
- (4) Verpflichtung, die Bedingungen der Zulassung des Tierarzneimittels gemäß Artikel 36 Absatz 1 einzuhalten;
- (5) Verpflichtung, gemäß Artikel 58 Absatz 3 etwaige Änderungen der Zulassungsbedingungen vorzunehmen, die erforderlich sind, um den Stand der Technik und den Fortschritt der Wissenschaft zu berücksichtigen und die Herstellung und Kontrolle des Tierarzneimittels nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen;
- (6) Verpflichtung, die Fachinformation, die Packungsbeilage und die Kennzeichnung gemäß Artikel 58 Absatz 4 auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten;
- (7) Verpflichtung, in der Produktdatenbank die Daten, an denen seine zugelassenen Tierarzneimittel in Verkehr gebracht werden und Informationen über die Verfügbarkeit der einzelnen Tierarzneimittel in jedem einschlägigen Mitgliedstaat sowie gegebenenfalls die Daten einer Aussetzung bzw. einer Anordnung des Ruhens oder eines Widerrufs der betroffenen Zulassungen und Daten zum Verkaufsvolumen des Arzneimittels gemäß Artikel 58 Absätze 6 und 11 zu erfassen;
- (8) Verpflichtung, gemäß Artikel 58 Absatz 9 auf Ersuchen einer zuständigen Behörde oder der Agentur bis zu der in dem Ersuchen angegebenen Frist Daten vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist;
- (9) Verpflichtung, gemäß Artikel 58 Absatz 10 alle neuen Informationen vorzulegen, die eine Änderung der Zulassungsbedingungen nach sich ziehen könnten, alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes bekannt zu geben, in dem das Tierarzneimittel in Verkehr gebracht wird, oder sämtliche Informationen vorzulegen, die die Beurteilung der Risiken und des Nutzens des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten;
- (10) Verpflichtung, das Tierarzneimittel gemäß dem Inhalt der Fachinformation sowie der Etikettierung und Packungsbeilage, die in der Zulassung angeführt sind, in Verkehr zu bringen;
- (11) Verpflichtung, gemäß Artikel 76 Absatz 2 alle mutmaßlich unerwünschten Ereignisse für ihre Tierarzneimittel zu erfassen;
- (12) Verpflichtung, zusätzlich zu den in Artikel 73 Absatz 2 aufgeführten Daten bestimmte Pharmakovigilanz-Daten zu erheben und gemäß Artikel 76 Absatz 3 Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen durchzuführen;
- (13) Verpflichtung, gemäß Artikel 77 Absatz 11 zu gewährleisten, dass öffentliche Mitteilungen betreffend Informationen über Pharmakovigilanz-Bedenken in objektiver und nicht irreführender Weise verfasst sind, und die Agentur über diese Mitteilungen in Kenntnis zu setzen;
- (14) Verpflichtung, gemäß Artikel 77 ein Pharmakovigilanz-System für die Wahrnehmung von Pharmakovigilanz-Aufgaben, etwa die Pflege einer Pharmakovigilanz-Stammdokumentation, zu betreiben;

▼B

- (15) Verpflichtung, gemäß Artikel 79 Absatz 6 auf Ersuchen der Agentur eine Kopie der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation vorzulegen;
- (16) Verpflichtung, den Signalmanagementprozess durchzuführen und die Ergebnisse dieses Verfahrens gemäß Artikel 81 Absätze 1 und 2 durchzuführen;
- (17) Verpflichtung, der Agentur gemäß Artikel 82 Absatz 3 sämtliche zu der Befassung im Interesse der Union verfügbaren Informationen zu übermitteln.



ANHANG IV

ENTSPRECHUNGSTABELLE

| Richtlinie 2001/82/EG | Vorliegende Verordnung |
|----------------------------|------------------------------|
| <i>Artikel 1</i> | <i>Artikel 4</i> |
| Artikel 2 Absatz 1 | Artikel 2 Absatz 1 |
| Artikel 2 Absatz 2 | <i>Artikel 3</i> |
| Artikel 2 Absatz 3 | Artikel 2 Absätze 2, 3 und 4 |
| <i>Artikel 3</i> | Artikel 2 Absatz 4 |
| Artikel 4 Absatz 2 | Artikel 5 Absatz 6 |
| <i>Artikel 5</i> | <i>Artikel 5</i> |
| Artikel 5 Absatz 1 Satz 2 | Artikel 38 Absatz 3 |
| Artikel 5 Absatz 2 | Artikel 58 Absatz 1 |
| Artikel 6 Absätze 1 und 2 | Artikel 8 Absatz 3 |
| Artikel 6 Absatz 3 | Artikel 8 Absatz 4 |
| <i>Artikel 7</i> | <i>Artikel 116</i> |
| <i>Artikel 8</i> | <i>Artikel 116</i> |
| Artikel 8 Satz 3 | |
| Artikel 9 | <i>Artikel 9</i> |
| <i>Artikel 10</i> | <i>Artikel 112</i> |
| <i>Artikel 11</i> | Artikel 113, 114 und 115 |
| Artikel 12 | <i>Artikel 8</i> |
| Artikel 13 Absatz 1 | <i>Artikel 18</i> |
| Artikel 13 Absatz 2 | Artikel 4 Absätze 8 und 9 |
| Artikel 13 Absätze 3 und 4 | <i>Artikel 19</i> |
| Artikel 13 Absatz 5 | Artikel 38, 39 und 40 |
| Artikel 13 Absatz 6 | <i>Artikel 41</i> |
| Artikel 13a | <i>Artikel 22</i> |
| Artikel 13b | <i>Artikel 20</i> |
| Artikel 13c | <i>Artikel 21</i> |
| <i>Artikel 14</i> | <i>Artikel 35</i> |
| <i>Artikel 16</i> | <i>Artikel 85</i> |
| <i>Artikel 17</i> | <i>Artikel 86</i> |
| <i>Artikel 18</i> | <i>Artikel 87</i> |
| <i>Artikel 19</i> | <i>Artikel 85</i> |
| <i>Artikel 20</i> | <i>Artikel 85</i> |
| Artikel 21 Absatz 1 | <i>Artikel 47</i> |
| Artikel 21 Absatz 2 | <i>Artikel 46</i> |
| <i>Artikel 22</i> | <i>Artikel 48</i> |

▼B

| Richtlinie 2001/82/EG | Vorliegende Verordnung |
|-----------------------|------------------------|
| <i>Artikel 23</i> | Artikel 28 und 29 |
| <i>Artikel 24</i> | <i>Artikel 30</i> |
| Artikel 25 | <i>Artikel 33</i> |
| Artikel 26 Absatz 3 | Artikel 25 und 26 |
| <i>Artikel 27</i> | <i>Artikel 58</i> |
| Artikel 27a | Artikel 58 Absatz 6 |
| Artikel 27b | <i>Artikel 60</i> |
| <i>Artikel 28</i> | Artikel 5 Absatz 2 |
| Artikel 30 | <i>Artikel 37</i> |
| <i>Artikel 31</i> | Artikel 142 und 143 |
| <i>Artikel 32</i> | Artikel 49 und 52 |
| <i>Artikel 33</i> | <i>Artikel 54</i> |
| <i>Artikel 35</i> | <i>Artikel 82</i> |
| Artikel 36 | <i>Artikel 83</i> |
| <i>Artikel 37</i> | <i>Artikel 84</i> |
| <i>Artikel 38</i> | <i>Artikel 84</i> |
| <i>Artikel 39</i> | <i>Artikel 60</i> |
| <i>Artikel 40</i> | <i>Artikel 129</i> |
| <i>Artikel 44</i> | <i>Artikel 88</i> |
| <i>Artikel 45</i> | <i>Artikel 89</i> |
| <i>Artikel 46</i> | <i>Artikel 90</i> |
| <i>Artikel 47</i> | <i>Artikel 90</i> |
| <i>Artikel 48</i> | <i>Artikel 92</i> |
| <i>Artikel 49</i> | <i>Artikel 90</i> |
| <i>Artikel 50</i> | Artikel 93 und 96 |
| Artikel 50a | <i>Artikel 95</i> |
| <i>Artikel 51</i> | <i>Artikel 89</i> |
| <i>Artikel 52</i> | <i>Artikel 97</i> |
| <i>Artikel 53</i> | <i>Artikel 97</i> |
| <i>Artikel 55</i> | <i>Artikel 97</i> |
| <i>Artikel 56</i> | <i>Artikel 97</i> |
| <i>Artikel 58</i> | Artikel 10 und 11 |
| <i>Artikel 59</i> | <i>Artikel 12</i> |
| <i>Artikel 60</i> | Artikel 11 Absatz 4 |
| <i>Artikel 61</i> | <i>Artikel 14</i> |
| <i>Artikel 64</i> | <i>Artikel 16</i> |
| Artikel 65 | Artikel 99 und 100 |
| Artikel 66 | <i>Artikel 103</i> |

▼B

| Richtlinie 2001/82/EG | Vorliegende Verordnung |
|----------------------------|------------------------|
| <i>Artikel 67</i> | Artikel 34 |
| <i>Artikel 68</i> | <i>Artikel 103</i> |
| <i>Artikel 69</i> | <i>Artikel 108</i> |
| <i>Artikel 70</i> | <i>Artikel 111</i> |
| <i>Artikel 71</i> | <i>Artikel 110</i> |
| <i>Artikel 72</i> | <i>Artikel 73</i> |
| Artikel 73 | Artikel 73 und 74 |
| <i>Artikel 74</i> | <i>Artikel 78</i> |
| <i>Artikel 75</i> | <i>Artikel 77</i> |
| <i>Artikel 76</i> | <i>Artikel 79</i> |
| Artikel 78 Absatz 2 | Artikel 130 |
| <i>Artikel 80</i> | <i>Artikel 123</i> |
| <i>Artikel 81</i> | <i>Artikel 127</i> |
| <i>Artikel 82</i> | <i>Artikel 128</i> |
| <i>Artikel 83</i> | Artikel 129 und 130 |
| <i>Artikel 84</i> | <i>Artikel 134</i> |
| Artikel 85 Absätze 1 und 2 | <i>Artikel 133</i> |
| Artikel 85 Absatz 3 | Artikel 119 und 120 |
| <i>Artikel 87</i> | Artikel 79 Absatz 2 |
| <i>Artikel 88</i> | <i>Artikel 146</i> |
| <i>Artikel 89</i> | <i>Artikel 145</i> |
| <i>Artikel 90</i> | <i>Artikel 137</i> |
| <i>Artikel 93</i> | <i>Artikel 98</i> |
| <i>Artikel 95</i> | Artikel 9 Absatz 2 |
| Artikel 95a | <i>Artikel 117</i> |