

I

(Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RICHTLINIE 2001/82/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES**vom 6. November 2001****zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel**

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

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

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽¹⁾,gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags ⁽²⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel ⁽³⁾ die Richtlinie 81/852/EWG des Rates vom 28. September 1981 über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln ⁽⁴⁾ die Richtlinie 90/677/EWG des Rates vom 13. Dezember 1990 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel sowie zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für immunologische Tierarzneimittel ⁽⁵⁾ und die Richtlinie 92/74/EWG des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Tierarzneimittel ⁽⁶⁾ sind mehrfach in wesentlichen Punkten geändert worden. Aus Gründen der Übersicht und der Klarheit empfiehlt es sich daher, die genannten Richtlinien zu kodifizieren und zu einem einzigen Text zusammenzufassen.

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

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

(4) Soweit die Mitgliedstaaten bereits bestimmte Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel besitzen, weichen diese in wesentlichen Grundsätzen voneinander ab; sie behindern den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft und wirken sich somit unmittelbar auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus.

(5) Die Hindernisse müssen folglich beseitigt werden; zu diesem Zweck ist eine Angleichung der einschlägigen Rechtsvorschriften erforderlich.

(6) Für den Schutz der öffentlichen Gesundheit und den freien Verkehr mit Tierarzneimitteln ist es notwendig, dass alle zweckdienlichen Angaben über die zugelassenen Tierarzneimittel in Form von genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale der Erzeugnisse vorliegen.

(7) Mit Ausnahme der Arzneimittel, die im zentralisierten Gemeinschafts-Genehmigungsverfahren vorgesehen sind, das durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln ⁽⁷⁾ festgelegt wurde, sollte eine von der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats ausgestellte Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels von den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, sofern keine schwer wiegenden Gründe die Annahme rechtfertigen, dass die Genehmigung des betreffenden Tierarzneimittels ein Risiko für die menschliche oder tierische Gesundheit oder die

⁽¹⁾ ABl. C 75 vom 15.3.2000, S. 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 26.

⁽⁶⁾ ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 12.

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

- Umwelt darstellen könnte. Im Falle von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten über die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels sollte auf Gemeinschaftsebene eine wissenschaftliche Beurteilung der Angelegenheit vorgenommen werden, die zu einer einheitlichen Entscheidung über den strittigen Punkt führt, die für die betreffenden Mitgliedstaaten bindend ist. Diese Entscheidung sollte in einem raschen Verfahren erlassen werden, das eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten sicherstellt.
- (8) Zu diesem Zweck sollte ein Ausschuss für Tierarzneimittel gebildet werden, der durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 eingesetzten Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln angeschlossen ist.
- (9) Die vorliegende Richtlinie bildet nur eine Stufe bei der Verwirklichung des freien Handels mit Tierarzneimitteln; hierzu können sich jedoch neue Maßnahmen unter Berücksichtigung der Erfahrungen vor allem des Ausschusses für Tierarzneimittel als notwendig erweisen, um die noch bestehenden Hemmnisse des freien Handels zu beseitigen.
- (10) Fütterungsarzneimittel fallen nicht unter diese Richtlinie, doch ist es aus Gründen der öffentlichen Gesundheit wie aus wirtschaftlichen Gründen erforderlich, die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln zu verbieten.
- (11) Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass der Nutzen der Wirkung die potenziellen Risiken überwiegt. Der Antrag muss abgelehnt werden, wenn diese Voraussetzung nicht gegeben ist.
- (12) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen muss versagt werden, wenn die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt oder nicht ausreichend begründet wird; der Begriff der therapeutischen Wirksamkeit muss im Sinne der vom Hersteller versprochenen Wirkung verstanden werden.
- (13) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen muss auch versagt werden, wenn die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um eine Gefahr für die Gesundheit durch Rückstände auszuschließen.
- (14) Zur Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines immunologischen Tierarzneimittels muss der Hersteller nachweisen, dass er eine stets gleich bleibende Konformität der Chargen gewähren kann.
- (15) Die zuständigen Behörden sollten ferner ermächtigt werden, die Verwendung eines immunologischen Tierarzneimittels zu verbieten, falls die Immunreaktionen der damit behandelten Tiere mit einem einzelstaatlichen oder gemeinschaftlichen Programm zur Diagnose, Tilgung oder Bekämpfung von Tierseuchen unvereinbar ist.
- (16) Es besteht vor allem die Notwendigkeit, den Verwendern homöopathischer Arzneimittel einen eindeutigen Hinweis auf deren homöopathischen Charakter und ausreichende Garantien in Bezug auf deren Qualität und Unbedenklichkeit zu geben.
- (17) Die Vorschriften betreffend Herstellung, Kontrolle und Inspektion der homöopathischen Tierarzneimittel müssen harmonisiert werden, um den Handel mit sicheren und hochwertigen Arzneimitteln in der gesamten Gemeinschaft sicherzustellen.
- (18) Angesichts der Besonderheiten der homöopathischen Tierarzneimittel, wie etwa ihrer sehr geringen Wirkstoffkonzentration, und der Schwierigkeit der Anwendung der herkömmlichen statistischen Methoden bei klinischen Versuchen erscheint es wünschenswert, ein besonderes, vereinfachtes Registrierungsverfahren für solche traditionellen homöopathischen Arzneimittel vorzusehen, die ohne besondere therapeutische Indikation und in einer Darreichungsform und Dosierung, die kein Risiko für das Tier darstellen, in Verkehr gebracht werden.
- (19) Bei einem homöopathischen Tierarzneimittel, das mit therapeutischen Indikationen oder in einer mit potenziellen Risiken verbundenen Darreichungsform in Verkehr gebracht wird — wobei diese Risiken mit der zu erwartenden therapeutischen Wirksamkeit ins Verhältnis zu setzen sind —, müssen die üblichen Regeln für die Genehmigung des Inverkehrbringens von Tierarzneimitteln angewendet werden. Den Mitgliedstaaten muss jedoch die Möglichkeit gelassen werden, besondere Regeln zur Bewertung der Ergebnisse der Versuche zur Sicherheit und Wirksamkeit solcher Arzneimittel anzuwenden, die für die Verabreichung an Heimtiere und Tiere exotischer Arten bestimmt sind, wobei die Regeln der Kommission mitzuteilen sind.
- (20) Zum besseren Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier und zur Vermeidung unnötiger Doppelarbeit bei der Prüfung von Anträgen auf Genehmigung von Tierarzneimitteln sollten die Mitgliedstaaten systematisch Beurteilungsberichte im Hinblick auf jedes Tierarzneimittel erstellen, das von ihnen genehmigt wird, und diese Berichte auf Anfrage austauschen. Darüber hinaus sollte es einem Mitgliedstaat möglich sein, die Prüfung eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels, das derzeit in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, im Hinblick auf die Anerkennung der Entscheidung, zu der der letztgenannte Mitgliedstaat kommt, auszusetzen.
- (21) Um den Handel mit Tierarzneimitteln zu erleichtern und um zu verhindern, dass in einem Mitgliedstaat vor-

- genommene Kontrollen in einem anderen Mitgliedstaat wiederholt werden, sollten für Herstellung und Einfuhr aus Drittländern und die entsprechende Genehmigungserteilung auf Tierarzneimittel Mindestbedingungen gelten.
- (22) Die Qualität der in der Gemeinschaft hergestellten Tierarzneimittel sollte dadurch garantiert werden, dass eine Übereinstimmung mit den Grundsätzen einer guten Herstellungspraxis für solche Arzneimittel unbeschadet ihrer endgültigen Bestimmung vorgeschrieben wird.
- (23) Mit weiteren Maßnahmen sollte sichergestellt werden, dass die Vertreiber von Tierarzneimitteln von den Mitgliedstaaten zugelassen sind und in geeigneter Weise Buch geführt wird.
- (24) Vorschriften und Protokolle für die Durchführung von Versuchen mit Tierarzneimitteln, die ein wirksames Mittel zu ihrer Kontrolle und somit für den Schutz der öffentlichen Gesundheit sind, können den Verkehr mit Tierarzneimitteln erleichtern, sofern darin gemeinsame Regeln für die Durchführung der Versuche und die Form der Angaben und festgelegt werden. Sie erlauben es den zuständigen Behörden, ihre Entscheidungen anhand einheitlich gestalteter Versuche und nach Maßgabe gemeinsamer Kriterien zu treffen, und somit tragen sie dazu bei, unterschiedliche Beurteilungen zu vermeiden.
- (25) Außerdem sind die Fälle genauer festzulegen, in denen die Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Versuche oder klinischer Untersuchungen zur Zulassung des Inverkehrbringens eines Tierarzneimittels, das einem neuen Erzeugnis vergleichbar ist, nicht vorzulegen sind, wobei dies nicht zu Benachteiligungen innovativer Unternehmen führen darf. Im allgemeinen Interesse verbietet es sich jedoch, dass Tierversuche ohne zwingende Gründe wiederholt werden.
- (26) Nach der Schaffung des Binnenmarktes kann auf spezifische Kontrollen zur Gewährleistung der Qualität von aus Drittländern importierten Tierarzneimitteln nur verzichtet werden, wenn entsprechende Vorkehrungen durch die Gemeinschaft getroffen wurden, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Kontrollen im Exportland durchgeführt werden.
- (27) Wenn die Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln dauerhaft sichergestellt werden soll, muss dafür gesorgt werden, dass die Pharmakovigilanz-Systeme in der Gemeinschaft permanent an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden.
- (28) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sollten Daten über Nebenwirkungen beim Menschen, die aufgrund der Verwendung von Tierarzneimitteln auftreten, gesammelt und ausgewertet werden.
- (29) Im Rahmen der Pharmakovigilanz sollten die verfügbaren Daten über eine mangelhafte Wirksamkeit von Arzneimitteln geprüft werden.
- (30) Auch durch die Sammlung von Informationen über Nebenwirkungen, die aufgrund einer nicht vorschriftsmäßigen Verwendung auftreten, sowie von Informationen über die Überprüfung der Angemessenheit der Wartezeiten und potenzielle Umweltprobleme kann ein Beitrag zur regelmäßigen Überwachung der ordnungsgemäßen Verwendung von Tierarzneimitteln geleistet werden.
- (31) Änderungen aufgrund einer internationalen Harmonisierung von Begriffsbestimmungen, Terminologie und technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz sind ebenfalls zu berücksichtigen.
- (32) Informationen über Nebenwirkungen von in der Gemeinschaft vertriebenen Tierarzneimitteln sollen in zunehmendem Umfang mit Hilfe elektronischer Kommunikationsmedien übermittelt werden, um die Schaffung einer zentralen Stelle für die Meldung von Nebenwirkungen zu ermöglichen und gleichzeitig sicherzustellen, dass die Informationen an die zuständigen Behörden aller Mitgliedstaaten weitergeleitet werden.
- (33) Die Gemeinschaft hat ein Interesse daran, dass Pharmakovigilanz-Systeme zur Überwachung von Tierarzneimitteln, die gemäß dem zentralisierten Verfahren, und solchen, die gemäß anderen Verfahren zugelassen werden, miteinander vereinbar sind.
- (34) Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten bei der laufenden Überwachung der von ihnen in Verkehr gebrachten Tierarzneimittel bestimmte Aufgaben erfüllen.
- (35) Die zur Durchführung der vorliegenden Richtlinie erforderlichen Maßnahmen sind gemäß dem Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse ⁽¹⁾ zu erlassen.
- (36) Zur Verbesserung des Schutzes der öffentlichen Gesundheit ist es erforderlich, vorzuschreiben, dass Lebensmittel für den menschlichen Verzehr nicht von Tieren stammen dürfen, die in klinischen Versuchen mit Tierarzneimitteln verwendet wurden, sofern nicht ein maximaler Rückstandswert für Rückstände des betreffenden Tierarzneimittels gemäß den Bestimmungen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs ⁽²⁾ festgelegt worden ist.
- (37) Die Kommission sollte ermächtigt werden, die gebotenen Änderungen im Anhang I zu erlassen, um ihn an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.

⁽¹⁾ ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

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

(38) Die Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der in Anhang II Teil B aufgeführten Richtlinien und deren Umsetzungsfristen dürfen durch diese Richtlinie nicht berührt werden —

— chemischer Herkunft, wie z. B.:

chemische Elemente, natürliche chemische Stoffe und durch Umsetzung oder auf synthetischem Wege gewonnene chemische Verbindungen.

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

TITEL I

BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Artikel 1

Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet:

1. *Arzneispezialitäten:*

alle Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und unter einer besonderen Bezeichnung und in einer besonderen Aufmachung in den Verkehr gebracht werden.

2. *Tierarzneimittel:*

alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung tierischer Krankheiten bezeichnet werden.

Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am tierischen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der tierischen Körperfunktionen angewandt zu werden, gelten ebenfalls als Tierarzneimittel.

3. *Vorgefertigte Tierarzneimittel:*

jedes nicht der Begriffsbestimmung für Arzneispezialitäten entsprechende Tierarzneimittel, das im Voraus hergestellt und in einer Darreichungsform in den Verkehr gebracht wird, die ohne Veränderung gebrauchsfertig ist.

4. *Stoffe:*

alle Stoffe jeglicher Herkunft, und zwar

— menschlicher Herkunft, wie z. B.:

menschliches Blut und daraus gewonnene Erzeugnisse;

— tierischer Herkunft, wie z. B.:

Mikroorganismen, ganze Tiere, Teile von Organen, tierische Sekrete, Toxine, durch Extraktion gewonnene Stoffe, aus Blut gewonnene Erzeugnisse;

— pflanzlicher Herkunft, wie z. B.:

Mikroorganismen, Pflanzen, Teile von Pflanzen, Pflanzensekrete, durch Extraktion gewonnene Stoffe;

5. *Vormischung für Fütterungsarzneimittel:*

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

6. *Fütterungsarzneimittel:*

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

7. *Immunologische Tierarzneimittel:*

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

8. *Homöopathische Tierarzneimittel:*

jedes Tierarzneimittel, das nach einem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach einem in den derzeit offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren aus Produkten, Substanzen oder Verbindungen, die homöopathische Ursubstanzen genannt werden, hergestellt worden ist.

Ein homöopathisches Tierarzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten.

9. *Wartezeit:*

erforderliche Zeit, die nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels an das Tier unter normalen Anwendungsbedingungen bis zur Gewinnung von Nahrungsmitteln, die von diesem Tier stammen, einzuhalten ist, um zu gewährleisten, dass die Rückstände in diesen Nahrungsmitteln die zulässigen Höchstmengen gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 nicht überschreiten.

10. *Nebenwirkung:*

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

11. *Nebenwirkung beim Menschen:*

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

12. *Schwerwiegende Nebenwirkung:*

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

13. *Unerwartete Nebenwirkung:*

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

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

der Bericht, mit den in Artikel 75 genannten Aufzeichnungen.

15. *Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen:*

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

16. *Nicht vorschriftsmäßige Verwendung:*

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

17. *Großhandel mit Tierarzneimitteln:*

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

— der Abgabe von Tierarzneimitteln durch den Hersteller selbst;

— des Einzelhandelsverkaufs von Tierarzneimitteln durch Personen, denen gemäß Artikel 66 erlaubt wurde, solche Verkäufe zu tätigen.

18. *Agentur:*

Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln eingesetzt durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

19. *Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt:*

jede Gefahr, die sich auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bezieht.

TITEL II

ANWENDUNGSBEREICH

Artikel 2

Die Bestimmungen dieser Richtlinie gelten für Tierarzneimittel, die dazu bestimmt sind, insbesondere in Form von Arzneimitteln, vorgefertigten Tierarzneimitteln oder Vormischungen für Fütterungsarzneimitteln in Verkehr gebracht zu werden.

Artikel 3

Die Bestimmungen dieser Richtlinie gelten nicht für:

1. Fütterungsarzneimittel gemäß der Definition in der Richtlinie 90/167/EWG des Rates vom 26. März 1990 zur Festlegung der Bedingungen für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln in der Gemeinschaft ⁽¹⁾.

Fütterungsarzneimittel dürfen jedoch nur aus Vormischungen für Fütterungsarzneimittel hergestellt werden, die nach Maßgabe der vorliegenden Richtlinie zugelassen worden sind.

2. inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die auf der Basis von aus einem Tier oder Tieren ein und desselben Tierbestands isolierten pathogenen Organismen und Antigenen hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder dieses Tierbestands am selben Ort benutzt werden.
3. alle Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Vorschrift für ein bestimmtes Tier zubereitet werden (formula magistralis).
4. alle in der Apotheke nach Vorschrift einer Pharmakopöe zubereiteten Arzneimittel, die für die unmittelbare Abgabe an den Endverbraucher bestimmt sind (formula officinalis).
5. Tierarzneimittel auf Basis radioaktiver Isotope.
6. die in der Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung ⁽²⁾ aufgeführten Zusatzstoffe, die den Futtermitteln und Ergänzungsfuttermitteln unter den Bedingungen der genannten Richtlinie beigemischt werden.

Artikel 4

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

⁽¹⁾ ABl. L 92 vom 7.4.1990, S. 42.

⁽²⁾ ABl. L 270 vom 14.12.1970, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 45/1999 der Kommission (ABl. L 6 vom 12.1.1999, S. 3).

(2) Die Mitgliedstaaten können in ihrem Hoheitsgebiet für Tierarzneimittel, die ausschließlich für Zierfische, Stubenvögel, Brieftauben, Terrariumtiere und Kleinnager bestimmt sind, Ausnahmen von den Artikeln 5, 7 und 8 zulassen, sofern diese Arzneimittel keine Stoffe enthalten, deren Verwendung eine tierärztliche Kontrolle erfordert, und alle Vorkehrungen getroffen worden sind, um eine missbräuchliche Verwendung dieser Arzneimittel für andere Tiere zu verhindern.

TITEL III

INVERKEHRBRINGEN

KAPITEL 1

Genehmigung für das Inverkehrbringen

Artikel 5

Ein Tierarzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn von der zuständigen Behörde dieses Mitgliedstaats nach dieser Richtlinie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde oder wenn eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde.

Artikel 6

Das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels, das zur Verabreichung an Tiere bestimmt ist, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, darf nur genehmigt werden, wenn die in dem Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoffe in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgenommen sind.

Artikel 7

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

Artikel 8

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

Artikel 9

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

Artikel 10

(1) Für den Fall, dass es kein zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung einer Erkrankung gibt, können die Mitgliedstaaten, insbesondere um den betreffenden Tieren unzumutbare Leiden zu ersparen, ausnahmsweise zulassen, dass folgende Tierarzneimittel einem Tier oder einer kleinen Gruppe von Tieren eines bestimmten Betriebs von einem Tierarzt oder unter seiner direkten persönlichen Verantwortung verabreicht werden:

- a) ein Tierarzneimittel, das in dem betreffenden Mitgliedstaat kraft der vorliegenden Richtlinie oder kraft der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 für eine andere Tierart oder für dieselbe Tierart, aber für eine andere Krankheit zugelassen ist; oder,
- b) wenn es ein Arzneimittel nach Buchstabe a) nicht gibt, ein Arzneimittel, das in dem betreffenden Mitgliedstaat kraft der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ⁽¹⁾ oder kraft der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 beim Menschen verwendet werden darf; oder,
- c) wenn es ein Arzneimittel nach Buchstabe b) nicht gibt, im Rahmen der Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats ein Tierarzneimittel, das von einer nach einzelstaatlichem Recht hierzu befugten Person fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.

Im Sinne von Unterabsatz 1 sind mit der Formulierung „einem Tier oder einer kleinen Gruppe von Tieren eines bestimmten Betriebs“ auch Heimtiere erfasst; für exotische Tierarten und Kleintierarten, die nicht zur Nahrungsmittelerzeugung dienen, ist dieser Ausdruck flexibel auszulegen.

(2) Die Bestimmungen von Absatz 1 sind anwendbar, sofern das Arzneimittel, wenn es Tieren verabreicht wird, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, nur Stoffe enthält, die in einem Tierarzneimittel enthalten sind, das in dem betreffenden Mitgliedstaat für solche Tieren zugelassen ist, und der verantwortliche Tierarzt muss eine angemessene Wartezeit für Tiere, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, festlegen.

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

Eier	7 Tage
Milch	7 Tage
Fleisch von Geflügel und Säugetieren, einschließlich Fett und Abfälle	28 Tage
Fleisch von Fischen	500 Wassertemperaturgrade = Anzahl der Tage

⁽¹⁾ Siehe Seite 67 dieses Amtsblatts.

Handelt es sich jedoch um ein homöopathisches Tierarzneimittel, bei dem der Wirkstoff in einer Konzentration vorhanden ist, die einen Teil pro einer Million nicht übersteigt, so wird die Wartezeit im Sinne von Unterabsatz 2 auf Null herabgesetzt.

Artikel 11

Handelt ein Tierarzt gemäß den Bestimmungen des Artikels 10, so führt er über das Datum der Untersuchung der Tiere, Name und Anschrift des Eigners, die Anzahl der behandelten Tiere, die Diagnose, die verschriebenen Medikamente, die verabreichte Dosis, die Behandlungsdauer und die empfohlenen Wartezeiten in geeigneter Weise Buch. Die betreffenden Unterlagen sind den zuständigen Behörden mindestens drei Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung zu halten. Die Mitgliedstaaten können diese Verpflichtung auch auf andere Tiere als Tiere, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, ausdehnen.

Artikel 12

(1) Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, die nicht unter das in der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 niedergelegte Verfahren fällt, muss bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats beantragt werden.

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

(3) Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen nach Maßgabe von Anhang I beizufügen:

- a) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz des Antragstellers und gegebenenfalls des jeweiligen Herstellers bzw. der jeweiligen Hersteller und des Herstellungsorts bzw. der Herstellungsorte;
- b) Bezeichnung des Tierarzneimittels (Phantasiebezeichnung, gebräuchliche Bezeichnung, auch in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen, oder wissenschaftliche Bezeichnung oder Formel, auch in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen);
- c) Zusammensetzung des Tierarzneimittels nach Art und Menge aller Bestandteile in üblichen Bezeichnungen ohne Verwendung chemischer Summenformeln und, falls vorhanden, mit der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen international gebräuchlichen Bezeichnung;
- d) Beschreibung der Herstellungsweise;
- e) Therapeutische Indikationen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;
- f) Dosierung für die verschiedenen Zieltierarten, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und Dauer der Haltbarkeit des Tierarzneimittels;
- g) gegebenenfalls die Gründe für Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des Erzeugnisses, sei-

ner Verabreichung an Tiere und der Beseitigung der Abfälle, zusammen mit der Angabe der Risiken für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen, die von dem Produkt ausgehen können;

- h) Angabe der Wartezeit. Erforderlichenfalls unterbreitet der Antragsteller einen mit Gründen versehenen Vorschlag für den Toleranzwert für die Rückstände, der ohne Gefährdung des Verbrauchers in Nahrungsmitteln akzeptiert werden könnte, sowie Verfahren für Routineanalysen, die von den zuständigen Behörden zur Ermittlung der Rückstände angewendet werden können;
 - i) Beschreibung der vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden (qualitative und quantitative Analyse der Bestandteile und des Fertigerzeugnisses, Sonderproben, z. B. Prüfung auf Keim- und Pyrogenfreiheit, Untersuchungen des Gehalts an Schwermetallen, Haltbarkeitsproben, biologische Untersuchungen, Prüfung der Toxizität und Kontrolle der Zwischenprodukte);
 - j) Ergebnisse von Versuchen
 - physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art,
 - toxikologischer und pharmakologischer Art,
 - klinischer Art;
 - k) eine Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels in Übereinstimmung mit Artikel 14, ein oder mehrere Muster oder Verkaufsmodelle des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage;
 - l) ein Nachweis darüber, dass der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Tierarzneimittel besitzt;
 - m) die Kopie einer Genehmigung für das betreffende Tierarzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat oder in einem Drittland, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag auf Genehmigung nach dieser Richtlinie geprüft wird; Kopien der Zusammenfassung der vom Antragsteller gemäß Artikel 14 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 25 genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels; eine Kopie der vorgeschlagenen Packungsbeilage sowie Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Genehmigung, ob in der Gemeinschaft oder in einem Drittland, und die Gründe für die Entscheidung.
- Diese Angaben sind in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen;
- n) im Falle von Arzneimitteln, die neue Wirkstoffe enthalten, welche in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 nicht aufgeführt sind, ist eine Kopie der bei der Kommission gemäß Anhang V der genannten Verordnung eingereichten Unterlagen beizubringen.

Artikel 13

(1) Abweichend von Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und unbeschadet gewerblicher Schutzrechte gilt jedoch Folgendes:

- a) Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse toxikologisch-pharmakologischer Versuche und klinischer Untersuchungen vorzulegen, wenn er Folgendes nachweist:
- i) das Tierarzneimittel ist grundsätzlich einem Tierarzneimittel vergleichbar, das in dem mit dem Antrag befassten Mitgliedstaat zugelassen ist, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des ursprünglichen Tierarzneimittels erklärt sich damit einverstanden, dass zur Prüfung des betreffenden Antrags die in der Akte über das ursprüngliche Tierarzneimittel enthaltenen toxikologisch-pharmakologischen und/oder klinischen Unterlagen zugrunde gelegt werden;
 - ii) der Bestandteil oder die Bestandteile des Tierarzneimittels werden üblicherweise mit anerkannter Wirkung und ausreichender Sicherheit medizinisch verwendet, mittels detaillierter bibliografischer Unterlagen;
 - iii) das Tierarzneimittel gleicht im Wesentlichen einem Tierarzneimittel, das seit mindestens sechs Jahren in der Gemeinschaft nach den Gemeinschaftsvorschriften zugelassen und in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag gestellt wird, in Verkehr gebracht ist. Dieser Zeitraum wird auf zehn Jahre verlängert, wenn es sich um ein technologisch hochwertiges Arzneimittel handelt, bei dem das in Artikel 2 Absatz 5 der Richtlinie 87/22/EWG des Rates ⁽¹⁾ vorgesehene Verfahren angewandt wurde. Ferner kann ein Mitgliedstaat diese Frist durch eine einheitliche, alle in seinem Gebiet auf dem Markt befindlichen Arzneimittel erfassende Entscheidung auf zehn Jahre verlängern, wenn dies seiner Ansicht nach im Interesse der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist. Die Mitgliedstaaten können davon absehen, den Zeitraum von sechs Jahren über den Zeitpunkt hinaus zu verlängern, zu dem ein Patent zum Schutz des ursprünglichen Arzneimittels abläuft.
- b) Enthalten neue Tierarzneimittel bekannte, aber bisher für therapeutische Zwecke noch nicht in Verbindung verwendete Bestandteile, so müssen die Ergebnisse toxikologisch-pharmakologischer Versuche und klinischer Untersuchungen zu diesen Verbindungen, jedoch keine Unterlagen zu den einzelnen Bestandteilen vorgelegt werden.

(2) Bei der Vorlage detaillierter bibliografischer Unterlagen gemäß Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer ii) gilt Anhang I sinngemäß.

Artikel 14

Die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels enthält folgende Angaben:

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels;

2. die für eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels erforderlichen Angaben zu der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung aus Wirkstoffen und Bestandteilen der Hilfsstoffe. Zu verwenden sind die von der Weltgesundheitsorganisation gegebenenfalls empfohlenen internationalen Bezeichnungen, anderenfalls die üblichen oder die chemischen Bezeichnungen;
3. Darreichungsform;
4. pharmakologische Eigenschaften und, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung zweckdienlich sind, Angaben über die Pharmakokinetik;
5. klinische Angaben:
 - 5.1. Angabe der Zieltierarten,
 - 5.2. Angaben zur Verwendung mit besonderem Hinweis auf die Zieltierarten,
 - 5.3. Gegenanzeigen,
 - 5.4. Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere),
 - 5.5. besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch,
 - 5.6. Verwendung bei Trächtigkeit und Laktation,
 - 5.7. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und andere Wechselwirkungen,
 - 5.8. Dosierung und Art der Verabreichung,
 - 5.9. Überdosierung (Symptome, Notmaßnahmen, Gegenmittel) (falls erforderlich),
 - 5.10. besondere Warnungen bezüglich jeder Zieltierart,
 - 5.11. Wartezeit,
 - 5.12. von der verabreichenden Person zu treffende besondere Sicherheitsvorkehrungen;
6. pharmazeutische Angaben:
 - 6.1. Haupt-Unverträglichkeiten,
 - 6.2. Haltbarkeitsdauer, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung des Behältnisses,
 - 6.3. besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Aufbewahrung,
 - 6.4. Art und Inhalt des Behältnisses,
 - 6.5. gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder Abfälle;
7. Name oder Firma und Anschrift oder Geschäftssitz des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

⁽¹⁾ ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 38. Richtlinie aufgehoben durch die Richtlinie 93/41/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 40).

Artikel 15

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben h), i), j) und Artikel 13 Absatz 1 aufgeführten Unterlagen und Angaben von Sachverständigen mit der erforderlichen fachlichen oder beruflichen Eignung erstellt werden, bevor sie den zuständigen Behörden vorgelegt werden.

Diese Unterlagen und Angaben sind von den Sachverständigen zu unterzeichnen.

(2) Die Aufgabe der Sachverständigen besteht je nach Qualifikation darin:

- a) die in ihr Fachgebiet fallenden Arbeiten durchzuführen (Analyse, Pharmakologie und ähnliche angewandte Wissenschaften, klinische Untersuchungen) und die erzielten (quantitativen und qualitativen) Ergebnisse objektiv zu beschreiben;
- b) die Feststellungen, die sie gemäß Anhang I gemacht haben, zu beschreiben und insbesondere Folgendes anzugeben:
 - i) der Analytiker: ob das Tierarzneimittel den Angaben über die Zusammensetzung entspricht, wobei er hierzu alle Nachweise über die vom Hersteller angewendeten Kontrollmethoden vorzulegen hat;
 - ii) der Pharmakologe sowie der Spezialist mit entsprechender Kompetenz:
 - welche Toxizität das Arzneimittel hat und welche pharmakologischen Eigenschaften festgestellt wurden,
 - ob nach Verabreichung des Tierarzneimittels unter normalen Anwendungsbedingungen und unter Einhaltung der angegebenen Wartezeit Lebensmittel, die von behandelten Tieren stammen, Rückstände enthalten, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
 - iii) der Kliniker: ob er bei Tieren, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, Wirkungen hat feststellen können, die den Angaben des Herstellers nach Artikel 12 und 13 Absatz 1 entsprechen, ob das Arzneimittel gut verträglich ist, welche Dosierung er empfiehlt und welche etwaigen Gegenanzeigen und Nebenwirkungen bestehen;
- c) die eventuelle Verwendung der in Artikel 13 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer ii) genannten bibliografischen Unterlagen zu begründen.

(3) Die ausführlichen Berichte der Sachverständigen sind Teil der Unterlagen, die der Antragsteller den zuständigen Behörden vorlegt. Jedem Bericht ist ein kurzer Lebenslauf des betreffenden Sachverständigen beizufügen.

KAPITEL 2

Besondere Bestimmungen für homöopathische Tierarzneimittel

Artikel 16

(1) Die Mitgliedstaaten wachen darüber, dass die in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Tierarzneimittel entsprechend Artikel 17 Absätze 1 und 2, Artikel 18 und 19 registriert oder genehmigt sind. Jeder Mitgliedstaat berücksichtigt in angemessener Weise die bereits von einem anderen Mitgliedstaat erteilten Registrierungen oder Genehmigungen.

(2) Ein Mitgliedstaat hat die Möglichkeit, auf ein besonderes, vereinfachtes Registrierungsverfahren für homöopathische Tierarzneimittel im Sinne von Artikel 17 Absätze 1 und 2 zu verzichten. Der Mitgliedstaat teilt dies der Kommission mit. Dieser Mitgliedstaat ist dann verpflichtet, in seinem Hoheitsgebiet die Verwendung der von anderen Mitgliedstaaten entsprechend dem Artikel 17 Absätze 1 und 2 sowie dem Artikel 18 registrierten Arzneimittel zu gestatten.

Artikel 17

(1) Die Genehmigung durch ein besonderes, vereinfachtes Registrierungsverfahren darf nur für homöopathische Tierarzneimittel erfolgen, die alle nachstehend aufgeführten Voraussetzungen erfüllen:

- Verabreichung an Heimtiere oder Tiere exotischer Arten, die nicht zur Nahrungsmittelerzeugung dienen;
- Verabreichung nach dem Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach den derzeit offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten;
- Fehlen einer besonderen therapeutischen Indikation auf dem Etikett oder in den Informationen zu dem Tierarzneimittel;
- Verdünnungsgrad, der die Unbedenklichkeit des Arzneimittels garantiert. Vor allem darf das Arzneimittel weder mehr als einen Teil pro Zehntausend der Urtinktur noch mehr als ein Hundertstel der gegebenenfalls in der Allopathie verwendeten kleinsten Dosis enthalten; dies gilt für die Wirkstoffe, bei deren Vorhandensein in einem allopathischen Arzneimittel Letzteres verschreibungspflichtig wird.

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

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

(3) Der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit ist nicht erforderlich, wenn die homöopathischen Tierarzneimittel gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels registriert oder gegebenenfalls gemäß Artikel 16 Absatz 2 zugelassen sind.

Artikel 18

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

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

Artikel 19

(1) Die nicht unter Artikel 17 Absatz 1 fallenden homöopathischen Tierarzneimittel werden entsprechend den Artikeln 12 bis 15 sowie Kapitel 3 genehmigt.

(2) Für die pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Versuche mit nicht unter Artikel 17 Absatz 1 fallenden Tierarzneimitteln für Heimtiere und Tiere exotischer Arten, die nicht der Nahrungsmittelerzeugung dienen, können die Mitgliedstaaten in ihrem Hoheitsgebiet entsprechend den dort bestehenden Grundsätzen und Besonderheiten der Homöopathie besondere Regeln einführen bzw. beibehalten.

Der betreffende Mitgliedstaat unterrichtet in diesem Fall die Kommission über die geltenden besonderen Regeln.

Artikel 20

Dieses Kapitel ist nicht auf immunologische Tierarzneimittel anwendbar.

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

KAPITEL 3

Verfahren zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Artikel 21

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

(2) Stellt ein Mitgliedstaat fest, dass ein eingereichter Antrag auf Genehmigung eines Tierarzneimittels bereits in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, kann er beschließen, die ausführliche Prüfung des Antrags auszusetzen, um den Beurteilungsbericht abzuwarten, der von dem anderen Mitgliedstaat gemäß Artikel 25 Absatz 4 erstellt wird.

Der betreffende Mitgliedstaat unterrichtet den anderen Mitgliedstaat und den Antragsteller über seine Entscheidung zur Aussetzung der ausführlichen Prüfung des betreffenden Antrags. Sobald der andere Mitgliedstaat die Prüfung des Antrags abgeschlossen und eine Entscheidung getroffen hat, leitet er dem betreffenden Mitgliedstaat eine Kopie eines Beurteilungsberichtes zu.

Artikel 22

Ein Mitgliedstaat, der gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe m davon unterrichtet wird, dass ein anderer Mitgliedstaat ein Tierarzneimittel genehmigt hat, das in dem betreffenden Mitgliedstaat Gegenstand eines Antrags auf Genehmigung ist, ersucht unverzüglich die Behörde des Mitgliedstaats, die die Genehmigung erteilt hat, ihm den Beurteilungsbericht gemäß Artikel 25 Absatz 4 zuzuleiten.

Innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts erkennt der betreffende Mitgliedstaat entweder die Entscheidung des ersten Mitgliedstaats und die von ihm genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels an oder er wendet — sofern er der Auffassung ist, dass Anlass zu der Annahme besteht, dass die Genehmigung des Tierarzneimittels eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt darstellt — die in den Artikeln 33 bis 38 festgelegten Verfahren an.

Artikel 23

Bei der Prüfung des gemäß den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 gestellten Antrags verfährt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaates wie folgt:

1. Sie hat die Übereinstimmung der eingereichten Unterlagen mit den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 zu prüfen und auf der Grundlage der von den Sachverständigen gemäß Artikel 15 Absätze 2 und 3 erstellten Berichte festzustellen, ob die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt sind.
2. Sie kann das Tierarzneimittel, seine Ausgangsstoffe und gegebenenfalls seine Zwischenprodukte oder anderen Bestandteile einem staatlichen oder einem zu diesem Zweck bezeichneten Laboratorium zur Kontrolle vorlegen und vergewissert sich, dass die gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe i) vom Hersteller angewandten und in den Unterlagen beschriebenen Kontrollmethoden ausreichend sind.
3. Sie kann gegebenenfalls vom Antragsteller verlangen, dass er die Unterlagen in Bezug auf die in den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 genannten Angaben ergänzt. Macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in Artikel 21 vorgesehenen Fristen bis zur Übermittlung der benötigten zusätzlichen Angaben gehemmt. Diese Fristen werden auch für die Zeit gehemmt, die dem Antragsteller gegebenenfalls für mündliche oder schriftliche Erklärungen eingeräumt wird.
4. Sie kann verlangen, dass der Antragsteller die Stoffe in ausreichenden Mengen zur Verfügung stellt, damit das vom Antragsteller gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe h) vorgeschlagene analytische Nachweisverfahren überprüft und im Rahmen der Routinekontrollen zur Feststellung von Rückständen der betreffenden Tierarzneimittel angewandt werden kann.

Artikel 24

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

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

Artikel 25

- (1) Bei der Genehmigung teilt die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die von ihr genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels mit.

(2) Die zuständige Behörde trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in der Zusammenfassung enthaltenen Angaben den bei der Genehmigung oder später ermittelten Angaben entsprechen.

(3) Die zuständige Behörde übermittelt der Agentur eine Kopie der Genehmigung zusammen mit der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels.

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

Artikel 26

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

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

(3) In Ausnahmefällen und nach Konsultation mit dem Antragsteller kann eine Genehmigung von einer jährlichen Überprüfung und von bestimmten spezifischen Verpflichtungen abhängig gemacht werden, die Folgendes beinhalten:

- die Durchführung ergänzender Studien nach Erteilung der Genehmigung;
- die Meldung von Nebenwirkungen des Tierarzneimittels.

Entscheidungen in diesen Ausnahmefällen dürfen nur aus objektiven und nachprüfbaren Gründen getroffen werden.

Artikel 27

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

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

(2) Auf Ersuchen der zuständigen Behörde prüft der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ferner die in Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe h) vorgesehenen analytischen Nachweisverfahren und schlägt alle zur Berücksichtigung der Fortschritte von Wissenschaft und Technik erforderlichen Änderungen vor.

(3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat der zuständigen Behörde unverzüglich jede neue Tatsache mitzuteilen, die eine Änderung der in den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 vorgesehenen Angaben und Unterlagen oder der genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels zur Folge haben könnte. Dies gilt besonders für alle Verbote oder Beschränkungen, die von den zuständigen Behörden der Staaten auferlegt werden, in denen das Tierarzneimittel vermarktet wird, sowie für eine schwer wiegende, unerwartete Nebenwirkung bei den Tieren oder beim Menschen.

(4) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt über jede bekannt gewordene Nebenwirkung bei Menschen oder Tieren Buch. Diese Bücher sind mindestens fünf Jahre lang aufzubewahren und den zuständigen auf Wunsch zur Verfügung zu stellen.

(5) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den zuständigen Behörden zwecks etwaiger Genehmigung unverzüglich jede Änderung mitteilen, die er an den Angaben und Unterlagen nach den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 vornehmen will.

Artikel 28

Die Genehmigung ist fünf Jahre gültig; sie kann auf mindestens drei Monate vor ihrem Ablauf zu stellenden Antrag des Inhabers und nach Prüfung der Unterlagen mit einer Aktualisierung der früheren Angaben für jeweils fünf Jahre verlängert werden.

Artikel 29

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

Artikel 30

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 aufgeführten Unterlagen und Angaben ergibt:

- a) dass das Tierarzneimittel unter den im Genehmigungsantrag angegebenen Verwendungsbedingungen schädlich ist oder
- b) die therapeutische Wirksamkeit des Tierarzneimittels fehlt bzw. vom Antragsteller bei der damit zu behandelnden Tierart nur unzureichend begründet ist oder
- c) dass das Tierarzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist oder

d) dass die vom Antragsteller angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um in den Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können, oder dass die Wartezeit unzureichend begründet ist

e) dass das Tierarzneimittel für eine Verwendung angeboten wird, die aufgrund anderer Vorschriften der Gemeinschaft verboten ist.

Solange keine gemeinschaftlichen Vorschriften bestehen, können jedoch die zuständigen Behörden die Genehmigung für ein Tierarzneimittel verweigern, sofern diese Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum Schutz der Verbraucher oder der Gesundheit der Tiere notwendig ist.

Die Genehmigung wird auch versagt, wenn die bei den zuständigen Behörden eingereichten Unterlagen nicht den Bestimmungen der Artikel 12, 13 Absatz 1 und Artikel 15 entsprechen.

KAPITEL 4

Gegenseitige Anerkennung der Genehmigungen

Artikel 31

(1) Um den Erlass gemeinsamer Entscheidungen der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Genehmigung von Tierarzneimitteln auf der Grundlage der wissenschaftlichen Kriterien der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu erleichtern und um dadurch den freien Verkehr von Tierarzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft zu erreichen, wird ein Ausschuss für Tierarzneimittel, nachstehend „Ausschuss“ genannt, eingesetzt. Dieser Ausschuss gehört der Agentur an.

(2) Zusätzlich zu den anderen ihm durch das Gemeinschaftsrecht übertragenen Aufgaben hat der Ausschuss alle Fragen bezüglich der Erteilung, Änderung, Aussetzung oder des Widerrufs von Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu prüfen, die ihm nach dieser Richtlinie vorgelegt werden. Er kann ebenfalls jede Frage prüfen, die sich auf Versuche mit Tierarzneimitteln bezieht.

(3) Der Ausschuss gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 32

(1) Der Inhaber der Genehmigung teilt vor Stellung eines Antrags auf Anerkennung der Genehmigung des Inverkehrbringens dem Mitgliedstaat, der die dem Antrag zugrunde liegende Genehmigung erteilt hat (Referenzmitgliedstaat), mit, dass ein Antrag gemäß dieser Richtlinie gestellt wird, wobei er den betreffenden Mitgliedstaat über etwaige Ergänzungen zum ursprünglichen Dossier unterrichten muss. Der Referenzmitgliedstaat kann von dem Antragsteller alle Angaben und Unterlagen anfordern, die es ihm ermöglichen, die Identität der eingereichten Dossiers zu überprüfen.

Darüber hinaus muss der Inhaber der Genehmigung bei dem Referenzmitgliedstaat, beantragen, dass dieser einen Beurtei-

lungsbericht über das betreffende Arzneimittel erstellt oder gegebenenfalls einen bereits vorliegenden Beurteilungsbericht aktualisiert. Der betreffende Mitgliedstaat muss den Beurteilungsbericht innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Antrags erstellen bzw. aktualisieren.

Zur gleichen Zeit, zu der der Antrag gemäß Absatz 2 gestellt wird, muss der Referenzmitgliedstaat dem von diesem Antrag betroffenen Mitgliedstaat bzw. den davon betroffenen Mitgliedstaaten den Beurteilungsbericht übermitteln.

(2) Um gemäß dem Verfahren dieses Kapitels in einem oder mehreren Mitgliedstaaten die Anerkennung einer von einem Mitgliedstaat erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erlangen, muss der Inhaber der Genehmigung bei den zuständigen Behörden der betreffenden Mitgliedstaaten einen Antrag zusammen mit den Angaben und Unterlagen nach den Artikeln 12 und 13 Absatz 1, Artikel 14 und Artikel 25 einreichen. Er muss bestätigen, dass dieses Dossier mit dem von dem Referenzmitgliedstaat angenommenen Dossier identisch ist, bzw. er muss etwaige Ergänzungen oder Änderungen daran kenntlich machen. Im letzteren Fall muss er versichern, dass die von ihm gemäß Artikel 14 vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels identisch mit der Zusammenfassung ist, die von dem Referenzmitgliedstaat gemäß Artikel 25 akzeptiert worden ist. Darüber hinaus muss er versichern, dass alle im Rahmen dieses Verfahrens eingereichten Dossiers identisch sind.

(3) Der Inhaber der Genehmigung setzt die Agentur von dem Antrag in Kenntnis, nennt ihr die betreffenden Mitgliedstaaten und die Daten der Einreichung des Antrags und übermittelt ihr eine Kopie der von dem Referenzmitgliedstaat erteilten Genehmigung. Außerdem sendet er der Agentur Kopien aller Genehmigungen, die von anderen Mitgliedstaaten in Bezug auf das betreffende Tierarzneimittel erteilt worden sind, zu und gibt an, ob derzeit in einem anderen Mitgliedstaat ein Antrag auf Genehmigung geprüft wird.

(4) Abgesehen von dem Ausnahmefall nach Artikel 33 Absatz 1 muss jeder Mitgliedstaat die vom Referenzmitgliedstaat erteilte Genehmigung innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Antrags und des Beurteilungsberichts anerkennen. Er unterrichtet hierüber den Referenzmitgliedstaat, der die erste Genehmigung erteilt hat, die anderen vom Antrag betroffenen Mitgliedstaaten, die Agentur und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Artikel 33

(1) Ist ein Mitgliedstaat der Auffassung, dass Anlass zu der Annahme besteht, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt darstellen kann, so unterrichtet er unverzüglich den Antragsteller, den Referenzmitgliedstaat, alle anderen von dem Antrag betroffenen Mitgliedstaaten und die Agentur. Der Mitgliedstaat muss seine Gründe eingehend darlegen und angeben, durch welche Maßnahmen etwaige Mängel des Antrags behoben werden können.

(2) Alle betroffenen Mitgliedstaaten bemühen sich nach Kräften, eine Einigung über die im Hinblick auf den Antrag zu treffenden Maßnahmen zu erzielen. Sie geben dem Antragstel-

ler die Möglichkeit, seine Ansicht mündlich oder schriftlich vorzutragen. Können die Mitgliedstaaten jedoch innerhalb der in Artikel 32 Absatz 4 genannten Frist keine Einigung erzielen, so unterrichten sie hiervon unverzüglich die Agentur zwecks Befassung des Ausschusses, um das Verfahren des Artikels 36 zur Anwendung zu bringen.

(3) Innerhalb der in Artikel 32 Absatz 4 genannten Frist legen die betroffenen Mitgliedstaaten dem Ausschuss eine ausführliche Aufstellung der Fragen vor, über die sie keine Einigung erzielen konnten, sowie die Gründe für ihre unterschiedliche Auffassung. Eine Kopie dieser Aufstellung ist dem Antragsteller auszuhändigen.

(4) Sobald er davon unterrichtet wurde, dass die Angelegenheit dem Ausschuss übergeben worden ist, übermittelt der Antragsteller dem Ausschuss unverzüglich eine Kopie der in Artikel 32 Absatz 2 genannten Angaben und Unterlagen.

Artikel 34

Werden für ein bestimmtes Tierarzneimittel mehrere Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 12, Artikel 13 Absatz 1 und Artikel 14 gestellt und haben die Mitgliedstaaten abweichende Entscheidungen bezüglich der Genehmigung des Tierarzneimittels bzw. ihrer Aussetzung oder Rücknahme getroffen, so kann jeder Mitgliedstaat, die Kommission oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Angelegenheit an den Ausschuss verweisen, um das Verfahren nach Artikel 36 zur Anwendung zu bringen.

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

Die Mitgliedstaaten und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermitteln dem Ausschuss alle verfügbaren Angaben in der betreffenden Frage.

Artikel 35

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

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

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

Artikel 36

(1) Wird auf das in diesem Artikel beschriebene Verfahren Bezug genommen, so berät der Ausschuss über die Angelegenheit und gibt innerhalb von 90 Tagen, nachdem er mit der Angelegenheit befasst wurde, ein begründetes Gutachten ab.

In Fällen, die nach den Artikeln 34 und 35 an den Ausschuss verwiesen werden, kann diese Frist jedoch um weitere 90 Tage verlängert werden.

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

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

(3) In den in den Artikeln 33 und 34 genannten Fällen muss der Ausschuss vor Abgabe seines Gutachtens dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit einräumen, sich schriftlich oder mündlich zu äußern.

In dem in Artikel 35 genannten Fall kann der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert werden, sich mündlich oder schriftlich zu äußern.

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

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

(4) Die Agentur unterrichtet den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sofort, wenn der Ausschuss zu der Auffassung kommt, dass

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

Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt des Gutachtens kann der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur schriftlich mitteilen, dass er Widerspruch einlegt. In diesem Falle legt er der Agentur innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt

des Gutachtens eine ausführliche Begründung für seinen Widerspruch vor. Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Widerspruchsbegründung prüft der Ausschuss, ob sein Gutachten geändert werden soll; die Schlussfolgerungen aufgrund des Widerspruchs sind dem in Absatz 5 genannten Beurteilungsbericht beizufügen.

(5) Die Agentur muss das endgültige Gutachten des Ausschusses innerhalb von 30 Tagen nach seiner Verabschiedung den Mitgliedstaaten, der Kommission und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit einem Bericht übermitteln, der die Beurteilung des Tierarzneimittels enthält und die Gründe für seine Schlussfolgerungen angibt.

Im Fall eines positiven Gutachtens bezüglich der Erteilung oder Aufrechterhaltung einer Genehmigung für das betreffende Tierarzneimittel sind dem Gutachten folgende Unterlagen beizufügen:

- a) ein Entwurf der in Artikel 14 genannten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels; falls erforderlich, werden dabei die unterschiedlichen tierärztlichen Gegebenheiten in den Mitgliedstaaten berücksichtigt,
- b) gegebenenfalls Angaben zu den Bedingungen, unter denen die Genehmigung gemäß des Absatz 4 erteilt wird.

Artikel 37

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens erstellt die Kommission unter Berücksichtigung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften einen Entwurf der Entscheidung über den Antrag.

Sieht der Entscheidungsentwurf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, so sind die in Artikel 35 Absatz 5 Buchstaben a) und b) genannten Unterlagen beizufügen.

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

Der Entscheidungsentwurf wird den Mitgliedstaaten und dem Antragsteller übermittelt.

Artikel 38

(1) Die endgültige Entscheidung über den Antrag wird nach dem Verfahren des Artikels 89 Absatz 2 getroffen.

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

Bei der Anpassung wird Folgendes vorgesehen:

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

— jeder Mitgliedstaat verfügt über eine Mindestfrist von 28 Tagen, um der Kommission schriftliche Bemerkungen zum Entscheidungsentwurf zu übermitteln;

— jeder Mitgliedstaat kann unter eingehender Begründung schriftlich beantragen, dass der Entscheidungsentwurf vom Ständigen Ausschuss erörtert wird.

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

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

(3) Die Entscheidung gemäß Absatz 1 ist an die von der Angelegenheit betroffenen Mitgliedstaaten und an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu richten. Die Mitgliedstaaten müssen innerhalb von 30 Tagen nach Benachrichtigung die Genehmigung entweder erteilen oder zurücknehmen oder alle Änderungen an den Bedingungen einer Genehmigung vornehmen, die erforderlich sind, um der Entscheidung zu entsprechen. Sie setzen die Kommission und die Agentur hiervon in Kenntnis.

Artikel 39

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

Die Kommission trifft nach Konsultation mit der Agentur entsprechende Vorkehrungen für die Beurteilung von Änderungen der Genehmigungsbedingungen.

Diese Vorkehrungen müssen auch eine Notifizierungsregelung oder ein Verwaltungsverfahren für den Fall geringfügiger Änderungen vorsehen und den Begriff „geringfügige Änderung“ genau definieren.

Diese Vorkehrungen werden von der Kommission in Form einer Durchführungsverordnung nach dem Verfahren des Artikels 89 Absatz 2 getroffen.

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

Artikel 40

(1) Ist ein Mitgliedstaat der Ansicht, dass die Änderung der Bedingungen für eine Genehmigung, die gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilt worden ist, oder deren Aussetzung oder Rücknahme für den Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier oder den Schutz der Umwelt erforderlich ist,

so verweist der betreffende Mitgliedstaat diese Angelegenheit unverzüglich zur Anwendung der Verfahren gemäß den Artikeln 36, 37 und 38 an die Agentur.

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

Artikel 41

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

Artikel 42

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

(2) Vor dem 1. Januar 2001 legt die Kommission einen eingehenden Bericht über die Anwendung der in diesem Kapitel festgelegten Verfahren vor und unterbreitet Vorschläge für etwaige Änderungen, die zur Verbesserung dieser Verfahren erforderlich sein können.

Der Rat entscheidet unter den Bedingungen des EG-Vertrags über den Vorschlag der Kommission innerhalb eines Jahres nach seiner Übermittlung.

Artikel 43

Die Bestimmungen der Artikel 31 bis 38 sind nicht auf homöopathische Tierarzneimittel im Sinne von Artikel 19 Absatz 2 anzuwenden.

TITEL IV

HERSTELLUNG UND EINFUHR

Artikel 44

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

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

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

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

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

Artikel 45

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

- a) er muss die herzustellenden oder einzuführenden Tierarzneimittel und Arzneimittelformen sowie den Ort ihrer Herstellung und/oder Kontrolle angeben;
- b) er muss für die Herstellung oder die Einfuhr der Tierarzneimittel und Arzneimittelformen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Kontrollmöglichkeiten verfügen, die den gesetzlichen Anforderungen genügen, welche der betreffende Mitgliedstaat sowohl bezüglich der Herstellung und Kontrolle als auch der Lagerung der Arzneimittel vorsieht; die Bestimmungen von Artikel 24 sind einzuhalten;
- c) er muss mindestens über eine sachkundige Person im Sinne des Artikels 52 verfügen.

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

Artikel 46

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

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

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

Artikel 47

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit das Verfahren zur Erteilung der Herstellungserlaubnis

eine Frist von 90 Tagen — gerechnet vom Tage des Eingangs des Antrags bei der zuständigen Behörde — nicht überschreitet.

Artikel 48

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

Artikel 49

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

Artikel 50

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis ist verpflichtet, zumindest:

- a) über das Personal zu verfügen, das den in dem betreffenden Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen bezüglich der Herstellung und Kontrollen entspricht;
- b) die Tierarzneimittel, für die eine Genehmigung erteilt worden ist, nur nach Maßgabe der Rechtsvorschriften der betreffenden Mitgliedstaaten abzugeben;
- c) der zuständigen Behörde im Voraus alle beabsichtigten Änderungen einer der Mitteilungen nach Artikel 45 mitzuteilen; bei einer unvorhergesehenen Ersetzung der in Artikel 52 genannten sachkundigen Person werden die zuständigen Behörden jedoch unverzüglich unterrichtet;
- d) seine Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats zugänglich zu machen;
- e) der in Artikel 52 genannten sachkundigen Person die Erfüllung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen;
- f) die im Gemeinschaftsrecht festgelegten Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraxis für Tierarzneimittel einzuhalten;
- g) über sämtliche Tierarzneimittel, einschließlich Probepackungen, die er gemäß den Rechtsvorschriften des Bestimmungslands geliefert hat, genau Buch zu führen. Über jeden Vorgang sind, unabhängig davon, ob sie gegen Bezahlung erfolgt oder nicht, mindestens folgende Angaben zu machen:

— Datum,

— Bezeichnung des Tierarzneimittels,

- gelieferte Menge,
- Name und Anschrift des Empfängers,
- Chargennummer.

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

Artikel 51

Die in Artikel 50 Buchstabe f) genannten Grundsätze und Leitlinien über die gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel werden in Form einer Richtlinie nach dem in Artikel 89 Absatz 2 genannten Verfahren verabschiedet.

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

Artikel 52

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

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

Artikel 53

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

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

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

Bestehen in einem Mitgliedstaat zwei akademische oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannte Ausbildungsgänge, von denen sich der eine über vier, der andere über drei Jahre erstreckt, so ist davon auszugehen, dass das Diplom, das Zeugnis oder der sonstige Nachweis über den akademischen oder als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von drei Jahren Dauer die Anforderung an die Dauer

nach Unterabsatz 1 erfüllt, sofern die Diplome, Zeugnisse oder sonstigen Nachweise über die beiden Ausbildungsgänge von diesem Staat als gleichwertig anerkannt werden.

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

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

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

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

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

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

Artikel 54

(1) Eine Person, die in einem Mitgliedstaat bei Beginn der Anwendung der Richtlinie 81/851/EWG die Tätigkeit der in

Artikel 52 genannten Person ausübt, ohne den Bestimmungen des Artikels 53 zu entsprechen, ist befugt, diese Tätigkeit in diesem Mitgliedstaat weiter auszuüben.

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

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

Artikel 55

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

- a) bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Tierarzneimitteln jede Charge von Tierarzneimitteln gemäß den in diesem Mitgliedstaat geltenden Rechtsvorschriften und entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen hergestellt und kontrolliert worden ist;
- b) bei aus Drittländern eingeführten Erzeugnissen in dem Einfuhrmitgliedstaat jede Charge von Tierarzneimitteln einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse zumindest aller Wirkstoffe sowie sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen worden ist, die erforderlich sind, um die Qualität der Tierarzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

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

(2) Wenn im Fall von Tierarzneimitteln, die aus einem Drittland eingeführt werden, entsprechende Vereinbarungen zwischen der Gemeinschaft und dem Ausfuhrland getroffen worden sind, die gewährleisten, dass der Hersteller des Tierarzneimittels bei der Herstellung Vorschriften befolgt, die mindestens

den von der Gemeinschaft festgelegten Vorschriften entsprechen, und dass die in Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe b) genannten Kontrollen im Ausfuhrland durchgeführt worden sind, so kann die sachkundige Person von der Verpflichtung zur Durchführung dieser Kontrollen befreit werden.

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

Artikel 56

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

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

Artikel 57

Die Bestimmungen dieses Titels sind auf homöopathische Tierarzneimittel anwendbar.

TITEL V

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Artikel 58

(1) Die Behältnisse und äußeren Umhüllungen des Tierarzneimittels müssen folgende Angaben in lesbarer Schrift aufweisen, die den Angaben und Unterlagen nach Artikel 12 und Artikel 13 Absatz 1 entsprechen und von den zuständigen Behörden genehmigt sein müssen:

- a) Bezeichnung des Tierarzneimittels: dies kann entweder eine Phantasiebezeichnung oder eine gebräuchliche Bezeichnung in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen oder eine wissenschaftliche Bezeichnung oder Formel in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen sein.

Ist die besondere Bezeichnung eines nur einen Wirkstoff enthaltenden Tierarzneimittels ein Markenname, so ist in leserlicher Schrift gegebenenfalls die von der Weltgesundheitsbehörde empfohlene gebräuchliche Bezeichnung, andernfalls die allgemein übliche Bezeichnung, hinzuzufügen;

- b) eine Aufstellung über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe je Maßeinheit oder je nach Darreichungsform in Menge oder Gewicht; zu verwenden sind die gebräuchlichen, von der Weltgesundheitsorganisation gegebenenfalls empfohlenen, anderenfalls die allgemein bekannten Bezeichnungen;
- c) Chargennummer;
- d) die Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- e) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls des Herstellers;
- f) die Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist, und die Art und Weise der Verabreichung;
- g) bei Tierarzneimitteln, die Tieren, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, verabreicht werden, die Wartezeit, selbst wenn sie gleich Null ist;
- h) die Angabe des Verfalldatums in gut verständlicher Weise;
- i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;
- j) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des nicht verwendeten Tierarzneimittels oder des Abfalls dieser Tierarzneimittel;
- k) gegebenenfalls die aufgrund von Artikel 26 Absatz 1 vorgeschriebenen Angaben;
- l) den Vermerk „ad us. vet.“.

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

(3) Die Bestimmungen des Anhangs I, Teil 1, Abschnitt A finden auf die unter Absatz 1 Buchstabe b) vorgesehenen Angaben Anwendung, soweit sie sich auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Tierarzneimittel aus Wirkstoffen beziehen.

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

Artikel 59

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

- Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- Menge der Wirkstoffe,
- Art der Anwendung,

- Chargennummer,
- Verfalldatum,
- Vermerk „ad us. vet.“.

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

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

Artikel 60

Ist eine äußere Umhüllung nicht vorhanden, so müssen sämtliche in den Artikeln 58 und 59 für die Umhüllung vorgeschriebenen Angaben auf dem Behältnis aufgeführt werden.

Artikel 61

(1) Der Packung eines Tierarzneimittels ist eine Packungsbeilage beizufügen, wenn nicht alle nach diesem Artikel erforderlichen Angaben auf dem Behältnis oder den äußeren Umhüllungen aufgeführt werden können. Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die auf der Packungsbeilage für ein Tierarzneimittel stehenden Angaben sich nur auf das betreffende Arzneimittel beziehen. Die Packungsbeilage muss in der Amtssprache beziehungsweise den Amtssprachen des Mitgliedstaats abgefasst sein, in dem das Tierarzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

(2) Die Packungsbeilage muss zumindest die folgenden Angaben enthalten, die den gemäß Artikel 12 und 13 Absatz 1 gelieferten und von den zuständigen Behörden genehmigten Angaben und Unterlagen entsprechen:

- a) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls des Herstellers;
- b) Bezeichnung und qualitative und quantitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels aus Wirkstoffen.

Soweit vorhanden, sind die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen international gebräuchlichen Bezeichnungen zu verwenden;

- c) Heilanzeigen;
- d) Gegenanzeigen und Nebenwirkungen, soweit diese Angaben für die Verwendung des Tierarzneimittels notwendig sind;

- e) Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist, die auf sie abgestimmte Dosierung, Art und Weise der Verabreichung, wenn notwendig Hinweise für die richtige Verabreichung;
- f) bei Tierarzneimitteln, die Tieren verabreicht werden, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, die Wartezeit, selbst wenn sie gleich Null ist;
- g) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;
- h) gegebenenfalls die in Artikel 26 Absatz 1 vorgeschriebenen Angaben;
- i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des nicht verwendeten Tierarzneimittels oder des Abfalls dieser Tierarzneimittel.
- deutlich lesbares Verfalldatum (Monat, Jahr);
 - Darreichungsform;
 - Fassungsvermögen des Verkaufsmodells;
 - besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, falls zutreffend;
 - Zieltierarten;
 - gegebenenfalls besonderer Warnhinweis, soweit für das Arzneimittel notwendig;
 - Chargennummer;
 - Registriernummer.

(3) Die Angaben gemäß Absatz 2 müssen in der oder den Sprachen des Landes abgefasst sein, in dem das Tierarzneimittel in den Verkehr gebracht wird. Die übrigen Angaben sind von diesen Angaben deutlich gesondert aufzuführen.

Artikel 62

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

Artikel 63

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

Artikel 64

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

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

- wissenschaftliche Bezeichnung der Ursubstanz bzw. Ursubstanzen und Verdünnungsgrad; dabei sind die Symbole der nach Artikel 1 Absatz 1 Nummer 8 zugrunde gelegten Pharmakopöen zu verwenden;
- Name und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls des Herstellers;
- Anwendungsweise und gegebenenfalls Verabreichungsform;

TITEL VI

BESITZ VON, GROSSHANDEL MIT UND ABGABE VON TIERARZNEIMITTELN

Artikel 65

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

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

(2) Um die Handelsgenehmigung zu erhalten, muss der Antragsteller über fachlich kompetentes Personal und über geeignete und ausreichende Betriebsräume und Ausrüstungen verfügen, die den gesetzlichen Anforderungen genügen, welche der betreffende Mitgliedstaat bezüglich der Aufbewahrung der Tierarzneimittel und ihrer Handhabung vorsieht.

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

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

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

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

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

Artikel 66

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

(2) Jede Person, die gemäß Absatz 1 über eine Genehmigung für den Verkauf von Tierarzneimitteln verfügt, muss eine genaue Buchhaltung führen. Zu jedem Ein- bzw. Ausgang sind folgende Angaben zu machen:

- a) Datum,
- b) genaue Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- c) Chargennummer,
- d) eingegangene oder gelieferte Menge,
- e) Name und Anschrift des Lieferanten oder Empfängers,
- f) gegebenenfalls Name und Anschrift des verschreibenden Tierarztes sowie eine Abschrift des Rezepts.

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

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

(3) Die Mitgliedstaaten können den Umfang der in Absatz 2 genannten Anforderungen für die Buchführung einschränken. Diese Anforderungen gelten jedoch stets für Tierarzneimittel zur Behandlung von Tieren, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet, wenn sie nur auf tierärztliche Verschreibung erhältlich sind oder wenn bei ihnen eine Wartezeit einzuhalten ist.

(4) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission spätestens bis zum 1. Januar 1992 das Verzeichnis der erhältlichen, nicht verschreibungspflichtigen Tierarzneimittel mit.

Nach Kenntnisnahme von der Mitteilung der Mitgliedstaaten prüft die Kommission, ob es erforderlich ist, entsprechende Maßnahmen zur Erstellung eines Gemeinschaftsverzeichnisses derartiger Arzneimittel vorzuschlagen.

Artikel 67

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

- a) Tierarzneimittel, für deren Lieferung oder Verwendung offizielle Beschränkungen bestehen, beispielsweise
 - die Beschränkungen, die sich aus der Anwendung der einschlägigen Übereinkommen der Vereinten Nationen zur Bekämpfung des unerlaubten Verkehrs mit Rauschmitteln und psychotropen Substanzen ergeben,
 - die Beschränkungen, die sich aus den gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ergeben;
- b) Tierarzneimittel, bei denen der Tierarzt besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten muss zur Vermeidung unnötiger Risiken für
 - die Zieltierart,
 - die Person, die dem Tier die Erzeugnisse verabreicht,
 - den Verbraucher von Nahrungsmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, sowie
 - die Umwelt;
- c) Arzneimittel, die für Behandlungen oder Erkrankungen bestimmt sind, welche eine vorherige präzise Diagnose erfordern, oder deren Verwendung Auswirkungen haben kann, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erschweren oder überlagern;
- d) nach einer Formula magistralis zubereitete Arzneimittel für Tiere.

Ferner ist für neue Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, dessen Verwendung in Tierarzneimitteln seit weniger als fünf Jahren zugelassen ist, eine Verschreibung vorgeschrieben, es sei denn, die zuständigen Behörden haben sich unter Berücksichtigung der vom Antragsteller vorgelegten Angaben und Einzelheiten oder der bei der Verwendung des Arzneimittels in der Praxis gemachten Erfahrungen vergewissert, dass keines der in Unterabsatz 1 genannten Kriterien zutrifft.

Artikel 68

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

(2) Die Mitgliedstaaten registrieren die Hersteller und die Händler, denen der Besitz von Wirkstoffen erlaubt ist, die zur Herstellung von Tierarzneimitteln mit den in Absatz 1 genannten Eigenschaften verwendet werden könnten. Die betreffenden

Personen müssen über die Ein- und Ausgänge der Stoffe, die zur Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden können, genau Buch führen und diese Buchführung den zuständigen Behörden mindestens drei Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung halten.

(3) Änderungen des Verzeichnisses der in Absatz 1 genannten Stoffe werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2 genannten Verfahren festgelegt.

Artikel 69

Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, dass der Eigner oder Halter von Tieren, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, Nachweise über den Erwerb, den Besitz und die Verabreichung von Tierarzneimitteln erbringen kann, die die in Artikel 68 genannten Stoffe enthalten; die Mitgliedstaaten können diese Verpflichtung auf andere Tierarzneimittel ausdehnen.

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

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

Artikel 70

Abweichend von den Artikeln 9 und 67 stellen die Mitgliedstaaten sicher, dass Tierärzte, die in einem anderen Mitgliedstaat Dienste erbringen, kleine, den täglichen Bedarf nicht übersteigende Mengen gebrauchsfertiger Tierarzneimittel, ausgenommen immunologische Tierarzneimittel, zur Verabreichung an Tiere mitführen dürfen, die in dem Mitgliedstaat der Dienstleistung (Gastmitgliedstaat) nicht verwendet werden dürfen, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- a) Die in den Artikeln 5, 7 und 8 genannte Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats erteilt, in dem der Tierarzt niedergelassen ist.
- b) Der Tierarzt befördert die Tierarzneimittel in der Originalpackung des Herstellers.
- c) Die mitgeführten, zur Verabreichung an Tiere, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, bestimmten Tierarzneimittel sind bezüglich ihrer Wirkstoffe qualitativ und quantitativ so zusammengesetzt wie die gemäß Artikeln 5, 7 und 8 zur Verwendung in dem Gastmitgliedstaat genehmigten Arzneimittel.
- d) Der Tierarzt, der in einem Gastmitgliedstaat Dienst tut, muss sich mit der guten tierärztlichen Praxis, die in diesem Mitgliedstaat angewandt wird, vertraut machen und dafür sorgen, dass die auf dem Etikett des Tierarzneimittels ange-

gebene Wartezeit eingehalten wird, sofern er nicht vernünftigerweise wissen müsste, dass die besagte tierärztliche Praxis eine längere Wartezeit verlangt.

- e) Der Tierarzt überlässt dem Eigner oder Halter der in dem Gastmitgliedstaat behandelten Tiere Tierarzneimittel nur, wenn dies nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats erlaubt ist. In diesem Fall überlässt er Tierarzneimittel ausschließlich für Tiere, die von ihm behandelt werden, und nur in Mengen, die für die Weiterbehandlung der betreffenden Tiere unbedingt erforderlich sind.
- f) Der Tierarzt führt über die behandelten Tiere, die Diagnose, die verabreichten Tierarzneimittel, die verabreichte Dosis, die Behandlungsdauer und die eingehaltene Wartezeit genau Buch. Die betreffenden Unterlagen sind den zuständigen Behörden des Gastmitgliedstaats mindestens drei Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.
- g) Das Gesamtsortiment und die Menge der Tierarzneimittel, die der Tierarzt mitführt, dürfen den für den täglichen Bedarf einer guten tierärztlichen Praxis erforderlichen Umfang nicht überschreiten.

Artikel 71

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

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

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

TITEL VII

PHARMAKOVIGILANZ

Artikel 72

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

(2) Die Mitgliedstaaten können Tierärzten und anderen im Veterinärbereich tätigen Personen bestimmte Anforderungen hinsichtlich der Berichterstattung über vermutete schwer wiegende oder unerwartete Nebenwirkungen sowie vermutete Nebenwirkungen beim Menschen auferlegen, insbesondere wenn solche Berichte Bedingung für die Erteilung einer Zulassung sind.

Artikel 73

Um die Annahme von Verwaltungsentscheidungen über in der Gemeinschaft zugelassene Tierarzneimittel unter Berücksichtigung von Informationen über vermutete Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln, die unter normalen Gebrauchsbedingungen auftreten, sicherzustellen, richten die Mitgliedstaaten ein Pharmakovigilanz-System für Tierarzneimittel ein. Dieses System dient der Sammlung von Informationen mit praktischem Nutzen für die Überwachung von Tierarzneimitteln, und zwar insbesondere im Hinblick auf Nebenwirkungen, die bei Mensch und Tier aufgrund der Verabreichung von Tierarzneimitteln auftreten, sowie der wissenschaftlichen Auswertung dieser Informationen.

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

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

Artikel 74

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

Die qualifizierte Person ist für Folgendes verantwortlich:

- a) die Einrichtung und Führung eines Systems, mit dem sichergestellt wird, dass Informationen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die dem Personal des Unternehmens, einschließlich seines Verkaufspersonals und seiner Vertreter mitgeteilt werden, so gesammelt und zusammengestellt werden, dass sie an zumindest einer Stelle in der Gemeinschaft verfügbar sind;
- b) die Erstellung der in Artikel 75 genannten Berichte für die zuständigen Behörden in der von diesen festgelegten Form und in Einklang mit dem in Artikel 77 Absatz 1 genannten Leitfaden;
- c) sie muss sicherstellen, dass alle Ersuchen der zuständigen Behörden auf Erteilung zusätzlicher Informationen für die

Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Tierarzneimittels vollständig und rasch beantwortet werden, einschließlich der Erteilung von Informationen über das Umsatz- oder Verschreibungsvolumen für das betreffende Tierarzneimittel;

- d) die Unterrichtung der zuständigen Behörden über jegliche weitere Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Tierarzneimittels, einschließlich der Informationen über Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen.

Artikel 75

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

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst alle vermuteten schwer wiegenden Nebenwirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die aufgrund der Verwendung von Tierarzneimitteln auftreten, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekanntwerden, mit; dies gilt für alle Nebenwirkungen, bei denen realistischerweise davon ausgegangen werden kann, dass er Kenntnis davon hat, oder die ihm zur Kenntnis gebracht werden.

(3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass alle vermuteten schwer wiegenden und unerwarteten Nebenwirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die in einem Drittland auftreten, in Einklang mit dem in Artikel 77 Absatz 1 genannten Leitfaden unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekanntwerden, der Agentur und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel genehmigt worden ist, mitgeteilt werden.

(4) Bei Tierarzneimitteln, die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG oder der in den Artikeln 21, 22 und 32 Absatz 4 der vorliegenden Richtlinie vorgesehenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurden, sowie Tierarzneimitteln, bei denen auf die Verfahren nach Artikel 36, 37 und 38 der vorliegenden Richtlinie verwiesen wurde, sorgt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzlich dafür, dass alle vermuteten schwer wiegenden Nebenwirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die in der Gemeinschaft auftreten, dem Referenzmitgliedstaat zur Kenntnis gebracht werden; das dabei anzuwendende Format und die zeitlichen Abstände, in denen diese Meldungen erfolgen, werden mit dem Referenzmitgliedstaat oder einer zuständigen Behörde, die als Referenzmitgliedstaat benannt wird, vereinbart.

(5) Ungeachtet anderer Anforderungen, die als Bedingung für die Erteilung der Genehmigung festgelegt wurden, werden die Unterlagen über alle Nebenwirkungen den zuständigen Behörden in Form eines regelmäßigen aktualisierten Berichts über die Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln auf Ersuchen unverzüglich und ansonsten in regelmäßigen Abständen alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach Erteilung der Genehmigung und jährlich während der beiden nachfolgenden Jahre sowie bei der ersten Erneuerung der Genehmi-

gung übermittelt. Danach werden die regelmäßigen aktualisierten Berichte in Abständen von fünf Jahren bei Stellung des Antrags auf Erneuerung der Genehmigung vorgelegt. Die regelmäßigen aktualisierten Berichte umfassen auch eine wissenschaftliche Beurteilung der Vorteile und Risiken des betreffenden Tierarzneimittels.

(6) Nach Erteilung einer Genehmigung kann der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Änderung der in diesem Artikel genannten Fristen gemäß dem Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission⁽¹⁾, sofern anwendbar, beantragen.

Artikel 76

(1) Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission ein Datennetz ein, um den Austausch von Pharmakovigilanzdaten über Arzneimittel, die in der Gemeinschaft vertrieben werden, zu vereinfachen.

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

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

Artikel 77

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

Dieser Leitfaden wird in Band 9 der Regelung der Arzneimittel der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht und orientiert sich an den internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz.

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

⁽¹⁾ ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 7. Verordnung geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1146/98 (ABl. L 159 vom 3.6.1998, S. 31).

Artikel 78

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

(2) In dringenden Fällen kann der betreffende Mitgliedstaat die Genehmigung eines Tierarzneimittels aussetzen, sofern die Agentur, die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten hierüber spätestens am nächsten Arbeitstag unterrichtet werden.

Artikel 79

Etwaige Änderungen, die erforderlich werden, um die Bestimmungen der Artikel 72 bis 78 an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2 genannten Verfahren vorgenommen.

TITEL VIII

ÜBERWACHUNG UND SANKTIONEN

Artikel 80

(1) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich durch wiederholte Besichtigungen, dass die gesetzlichen Vorschriften für Tierarzneimittel eingehalten werden.

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

- a) die Herstellungs- und Handelsbetriebe sowie die Laboratorien zu besichtigen, die vom Inhaber der Herstellungserlaubnis mit der Durchführung der Kontrollen aufgrund von Artikel 24 beauftragt sind;
- b) Proben zu entnehmen;
- c) alle Unterlagen einzusehen, die sich auf den Gegenstand der Besichtigung beziehen, jedoch vorbehaltlich der am 9. Oktober 1981 in den Mitgliedstaaten geltenden Bestimmungen, die dieses Recht in Bezug auf die Angaben über die Herstellungsweise einschränken.

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

(3) Die Vertreter der zuständigen Behörde berichten nach jeder der in Absatz 1 genannten Besichtigungen über die Einhaltung des in Artikel 51 festgelegten Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis durch den Hersteller. Der überprüfte Hersteller wird über den Inhalt der betreffenden Berichte informiert.

Artikel 81

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

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

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

Artikel 82

(1) Erscheint es einem Mitgliedstaat geboten, so kann er verlangen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines immunologischen Tierarzneimittels Stichproben von den Chargen des unabgefüllten Präparats und/oder des Tierarzneimittels vor dessen Inverkehrbringen einem staatlichen oder von dem Mitgliedstaat zugelassenen Labor zur Kontrolle vorlegt.

Bei Chargen, die in einem anderen Mitgliedstaat hergestellt und von der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaats geprüft worden sind und deren Übereinstimmung mit den nationalen Anforderungen bestätigt worden ist, darf eine solche Kontrolle erst nach Prüfung der Kontrollberichte über die betreffenden Chargen und nach Notifizierung an die Kommission sowie nur insofern vorgenommen werden, als unterschiedliche veterinärrechtliche Auflagen der betreffenden Mitgliedstaaten dies rechtfertigen.

(2) Die Mitgliedstaaten achten darauf, dass derartige Prüfungen binnen sechzig Tagen nach Eingang der Stichproben abgeschlossen werden, es sei denn, sie teilen der Kommission mit, dass ein längerer Zeitraum für den Abschluss der Analysen erforderlich ist. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb derselben Frist mitgeteilt.

(3) Vor dem 1. Januar 1992 teilen die Mitgliedstaaten der Kommission mit, welche immunologischen Tierarzneimittel vor ihrer Vermarktung zwingend einer amtlichen Kontrolle unterzogen werden.

Artikel 83

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

- a) dass das Tierarzneimittel unter den Verwendungsbedingungen, die im Genehmigungsantrag oder später angegeben worden sind, schädlich ist;
- b) dass die therapeutische Wirkung des Tierarzneimittels bei der damit behandelten Tierart fehlt;
- c) dass das Tierarzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge hat;
- d) dass die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um bei Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
- e) dass das Tierarzneimittel für eine aufgrund anderer Gemeinschaftsvorschriften verbotene Verwendung angeboten wird.

Solange keine gemeinschaftlichen Vorschriften bestehen, können jedoch die zuständigen Behörden die Genehmigung für ein Tierarzneimittel verweigern, sofern diese Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum Schutz der Verbraucher oder der Gesundheit der Tiere notwendig ist;

- f) dass die gemäß den Artikeln 12, 13 Absatz 1 und Artikel 27 in den Unterlagen enthaltenen Angaben falsch sind;
- g) dass die gemäß Artikel 81 Absatz 1 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden;
- h) dass die Verpflichtung gemäß Artikel 26 Absatz 2 nicht beachtet wurde.

(2) Die Genehmigung kann ausgesetzt oder widerrufen werden, wenn sich herausstellt,

- a) dass die gemäß den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 in den Unterlagen enthaltenen Angaben nicht entsprechend Artikel 27 Absätze 1 und 5 geändert worden sind;
- b) dass den zuständigen Behörden nicht gemäß Artikel 27 Absatz 3 jede neue Tatsache mitgeteilt worden ist.

Artikel 84

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

- a) sich herausstellt, dass das Tierarzneimittel unter den Verwendungsbedingungen schädlich ist, die im Genehmigungsantrag oder später gemäß Artikel 27 Absatz 5 angegeben worden sind;
- b) die therapeutische Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der damit behandelten Tierart fehlt;
- c) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist;

- d) die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um bei den Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
- e) die in Artikel 81 Absatz 1 vorgesehenen Kontrollen nicht ausgeführt wurden oder eine andere Forderung oder Verpflichtung im Hinblick auf die Erteilung der Herstellungserlaubnis nicht beachtet worden ist.

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

Artikel 85

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

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

Artikel 86

Die Bestimmungen des vorliegenden Titels sind auf homöopathische Tierarzneimittel anwendbar.

Artikel 87

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

TITEL IX

STÄNDIGER AUSSCHUSS

Artikel 88

Änderungen, die erforderlich werden, um den Anhang I an den technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2 genannten Verfahren vorgenommen.

Artikel 89

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

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

Die in Artikel 5 Absatz 6 des Beschlusses 1999/468/EG vorgesehene Frist wird auf drei Monate festgesetzt.

(3) Der Ständige Ausschuss gibt sich eine Geschäftsordnung.

TITEL X

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 90

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die betreffenden zuständigen Behörden sich gegenseitig alle einschlägigen Informationen mitteilen, durch die insbesondere sichergestellt wird, dass die der Erteilung der Herstellungserlaubnis oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen eingehalten werden.

Auf begründeten Antrag leiten die Mitgliedstaaten die in Artikel 80 Absatz 3 genannten Berichte unverzüglich an die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats weiter. Gelangt der genannte Mitgliedstaat nach Einsichtnahme in die Berichte zu der Auffassung, dass er die von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Bericht erstellt wurde, gezogenen Schlussfolgerungen nicht akzeptieren kann, so teilt er den betreffenden zuständigen Behörden die Gründe hierfür mit und kann weitere Informationen fordern. Die betreffenden Mitgliedstaaten bemühen sich um eine Einigung. Im Falle ernster Meinungsverschiedenheiten wird erforderlichenfalls die Kommission von einem der betreffenden Mitgliedstaaten unterrichtet.

Artikel 91

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

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

(3) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass gemäß den Absätzen 1 und 2 getroffene Maßnahmen, welche sich auf den Gesundheitsschutz in Drittländern auswirken könnten, unverzüglich den zuständigen internationalen Organisationen in

geeigneter Weise mitgeteilt werden und der Agentur eine Kopie dieser Mitteilung zugestellt wird.

Artikel 92

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

Artikel 93

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

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

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

Artikel 94

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

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

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

Artikel 95

Die Mitgliedstaaten gestatten nicht, dass aus Versuchstieren hergestellte Lebensmittel verwendet werden dürfen, sofern nicht maximale Grenzwerte für Rückstände von der Gemeinschaft entsprechend den Bestimmungen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 und eine entsprechende Wartezeit festgelegt worden sind, um sicherzustellen, dass diese Maximalwerte in den Lebensmitteln nicht überschritten werden.

TITEL XI

SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 96

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

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

Artikel 97

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

Artikel 98

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 6. November 2001.

*Im Namen des Europäischen
Parlaments*

Die Präsidentin

N. FONTAINE

Im Namen des Rates

Der Präsident

D. REYNERS

ANHANG I

ANALYTISCHE, TOXIKOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHE UND TIERÄRZTLICHE ODER KLINISCHE VORSCHRIFTEN UND NACHWEISE ÜBER VERSUCHE MIT TIERARZNEIMITTELN

EINLEITUNG

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß den Artikeln 12 und 13 Absatz 1 beizufügen sind, sollen entsprechend den in diesem Anhang aufgeführten Anforderungen vorgelegt werden; dabei sind die von der Kommission in der Regelung der Arzneimittel der Europäischen Gemeinschaft — Band V — „Tierarzneimittel“ veröffentlichten Hinweise „Mitteilung an die Antragsteller für eine Zulassung von Tierarzneimitteln in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft“ zu berücksichtigen.

Bei der Zusammenstellung der Unterlagen für einen Antrag auf Zulassung müssen die Antragsteller die Hinweise zur Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln berücksichtigen, die von der Kommission in der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht worden sind.

Alle für die Bewertung des betreffenden Arzneimittels zweckdienlichen Angaben, ob günstig oder ungünstig für das Erzeugnis, sind dem Antrag beizufügen. Insbesondere sind alle zweckdienlichen Einzelheiten über jeglichen unvollständigen oder abgebrochenen Versuch bzw. Prüfung zu dem Tierarzneimittel vorzulegen. Ferner sind nach erfolgter Zulassung alle nicht in dem eigentlichen Antrag enthaltenen Angaben zur Nutzen-/Risiko-Bewertung unverzüglich bei der zuständigen Behörde nachzureichen.

Die Mitgliedstaaten müssen sicherstellen, dass alle Tierversuche im Einklang mit der Richtlinie 86/609/EWG des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere ⁽¹⁾ durchgeführt werden.

Die Bedingungen von Titel I dieses Anhangs gelten für alle nicht-immunologischen Tierarzneimittel.

Die Bestimmungen von Titel II dieses Anhangs gelten für immunologische Tierarzneimittel.

TITEL I

Anforderungen an andere als immunologische Tierarzneimittel

TEIL 1

Zusammenfassung der Unterlagen

A. ADMINISTRATIVE DATEN

Von dem Tierarzneimittel, für das der Antrag gestellt wird, sind der Name, der Name des bzw. der Wirkstoffe sowie die Stärke, die pharmazeutische Form und die Art und der Weg der Verabreichung anzugeben. Ferner ist eine Beschreibung der endgültigen Vertriebsaufmachung des Erzeugnisses vorzulegen.

Name und Anschrift des Antragstellers sind zusammen mit dem Namen und der Anschrift der Hersteller und der Unternehmensstandorte, an denen die verschiedenen Herstellungsstufen erfolgt sind (Hersteller des Fertigerzeugnisses und des bzw. der Wirkstoffe eingeschlossen), anzugeben und sofern zweckmäßig auch der Name und die Anschrift des Importeurs.

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

Den administrativen Daten ist ein Dokument als Beleg dafür beizufügen, dass der Hersteller berechtigt ist, die betreffenden Tierarzneimittel gemäß der Definition in Artikel 44 herzustellen, sowie ein Verzeichnis der Länder, in denen eine Zulassung gewährt worden ist, und Kopien aller Zusammenfassungen der Erzeugnismerkmale gemäß Artikel 14 in der von den Mitgliedstaaten gebilligten Form und ein Verzeichnis der Länder, in denen ein Antrag vorgelegt wurde.

B. ZUSAMMENFASSUNG DER ERZEUGNISMERKMALE

Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale gemäß Artikel 14 der vorliegenden Richtlinie vorschlagen.

⁽¹⁾ ABl. L 358 vom 18.12.1986, S. 1.

Zusätzlich muss der Antragsteller ein oder mehrere Muster oder Kopien der Vertriebsaufmachung des Tierarzneimittels sowie gegebenenfalls eine Packungsbeilage vorlegen.

C. SACHVERSTÄNDIGENBERICHTE

Gemäß Artikel 15 Absätze 2 und 3 müssen Sachverständigenberichte über die analytischen Unterlagen, die toxikologisch-pharmakologischen Unterlagen, die Unterlagen über die Rückstände und die klinischen Unterlagen vorgelegt werden.

Jeder Sachverständigenbericht besteht aus einer kritischen Bewertung der verschiedenen Versuche und/oder Prüfungen, die gemäß dieser Richtlinie durchgeführt wurden, und enthält alle für die Bewertung zweckdienlichen Angaben. Der Sachverständige nimmt dazu Stellung, ob genügend Garantien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des betreffenden Erzeugnisses gegeben werden. Ein Bericht über den reinen Sachverhalt ist nicht ausreichend.

Alle wichtigen Daten sind in einem Anhang zum Sachverständigenbericht zusammenzufassen, und zwar, wenn möglich, in Form einer Tabelle oder Grafik. Der Sachverständigenbericht und die Zusammenfassungen müssen genaue Querverweise zu den in den Hauptunterlagen enthaltenen Angaben aufweisen.

Jeder Sachverständigenbericht ist von einer qualifizierten und erfahrenen Person zu erstellen. Er ist vom Sachverständigen zu datieren und zu unterzeichnen und muss knappe Angaben über die Ausbildung sowie beruflichen Erfahrungen des Sachverständigen enthalten. Die beruflichen Beziehungen des Sachverständigen zum Antragsteller sind darzulegen.

TEIL 2

Analytische (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische) Versuche mit anderen als immunologischen Tierarzneimitteln

Alle Testverfahren müssen dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprechen und sind zu validieren. Die Ergebnisse der Validierungsprüfungen sind vorzulegen.

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

A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe c) der vorliegenden Richtlinie dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, müssen den nachstehenden Anforderungen entsprechen.

1. Zusammensetzung nach Art

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

- des oder der Wirkstoffe;
- des oder der Bestandteile des verwendeten Hilfsstoffs, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, geschmacksverbessernden und aromatisierenden Stoffe, Adjuvantien usw.;
- der Bestandteile, die dem Arzneimittel ihre äußere pharmazeutische Form geben und dem Tier verabreicht werden, z. B. Kapseln, Gelatinekapseln usw.

Diese Angaben sind durch alle zweckdienlichen Auskünfte über das Behältnis und gegebenenfalls über die Art seines Verschlusses sowie durch Einzelheiten über Vorrichtungen, mit denen das Arzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die mit dem Mittel geliefert werden, zu vervollständigen.

2. In Bezug auf den Begriff „gebräuchliche Bezeichnungen“, der zur Kennzeichnung der Bestandteile des Arzneimittels dient, gilt unbeschadet der in Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe c) der vorliegenden Richtlinie vorgesehenen Angaben Folgendes:

- bei den im Europäischen Arzneibuch oder gegebenenfalls im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Erzeugnissen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, und zwar unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch;

- bei den übrigen Erzeugnissen ist der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Freiname, der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; Erzeugnisse ohne internationalen Freinamen oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind;
- bei färbenden Stoffen ist die „E“-Nummer gemäß Richtlinie 78/25/EWG des Rates vom 12. Dezember 1977 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen ⁽¹⁾, zu verwenden.

3. Zusammensetzung nach Menge

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

Einheiten biologischer Aktivität sind für chemisch nicht zu definierende Stoffe anzuwenden. Sofern von der Weltgesundheitsorganisation eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden. Sind keine internationalen Einheiten festgelegt worden, müssen die Einheiten biologischer Aktivität so ausgedrückt werden, dass die Aktivität des Stoffes unzweideutig aus dieser Angabe hervorgeht.

Wenn möglich, ist die biologische Aktivität je Masse- oder Volumeneinheit anzugeben.

Diese Angaben sind zu ergänzen:

- bei injizierbaren Präparaten durch die Masse oder die Einheiten biologischer Aktivität jedes in der Behältniseinheit enthaltenen Wirkstoffes, und zwar unter Berücksichtigung des verwendbaren Volumens, gegebenenfalls nach Rekonstituierung;
 - bei Arzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, durch die Masse oder die Einheiten biologischer Aktivität der einzelnen Wirkstoffe, die in der 1 ml oder 1 g der Zubereitung entsprechenden Zahl von Tropfen enthalten sind;
 - bei Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Arzneimitteln durch die Masse oder die Einheiten biologischer Aktivität jedes Wirkstoffes je Verabreichungseinheit.
- 3.2. Die Wirkstoffe in Form von Verbindungen oder Derivaten werden quantitativ durch ihre Gesamtmasse und — sofern erforderlich oder sachdienlich — durch die Masse der aktiven Moleküleinheit(en) angegeben.
- 3.3. Für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den in einem der Mitgliedstaaten erstmals ein Antrag auf Zulassung gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffes, der ein Salz oder Hydrat ist, systematisch als Masse der aktiven Moleküleinheit(en) anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für diesen Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

4. Pharmazeutische Entwicklung

Es müssen Aussagen über die Wahl der Zusammensetzung, der Bestandteile und des Behältnisses sowie die beabsichtigte Funktion des Hilfsstoffes im Fertigerzeugnis gemacht werden. Diese Aussagen sind durch wissenschaftliche Daten über die pharmazeutische Entwicklung zu stützen. Wirkstoffzuschläge sind anzugeben und zu begründen.

B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNGSWEISE

Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe d) der vorliegenden Richtlinie beizufügen sind, müssen einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben.

Zu diesem Zweck ist mindestens Folgendes anzugeben:

- die einzelnen Herstellungsstufen, anhand deren beurteilt werden kann, ob die zur Herstellung der Darreichungsform angewandten Verfahren nicht zu einer nachteiligen Veränderung der Bestandteile geführt haben;
- bei kontinuierlicher Herstellung die Garantien für die Homogenität des Fertigerzeugnisses;
- die tatsächliche Herstellungsformel, einschließlich der Menge aller verwendeten Stoffe; die Mengen der verwendeten Hilfsstoffe können jedoch annähernd angegeben werden, sofern die Darreichungsform dies erforderlich macht; anzugeben sind ferner flüchtige Bestandteile, die in den fertigen Arzneimitteln nicht mehr enthalten sind; jeder Wirkstoffzuschlag ist anzugeben und zu begründen;

⁽¹⁾ ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18. Richtlinie zuletzt geändert durch die Beitrittsakte von 1985.

- die Herstellungsstufen, bei denen Proben für die Kontrolluntersuchungen während der Herstellung entnommen wurden, sofern andere Daten in den Antragsunterlagen diese Untersuchungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses notwendig erscheinen lassen;
- die experimentellen Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens, sofern ein unübliches Herstellungsverfahren angewendet wird oder das Herstellungsverfahren kritisch für das Erzeugnis ist;
- für sterile Erzeugnisse detaillierte Angaben über die angewandten Sterilisierungs- und/oder aseptischen Verfahren.

C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

1. „Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Buchstabens sind alle in Abschnitt A Punkt 1 genannten Bestandteile eines Arzneimittels und erforderlichenfalls seines Behältnisses.

Bei:

- einem Wirkstoff, der nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates beschrieben ist, oder
- einem Wirkstoff, der im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates beschrieben ist, sofern er nach einem Verfahren hergestellt ist, bei dem möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, die in der Monografie des Arzneibuchs nicht aufgeführt sind und für die die Monografie bezüglich einer adäquaten Qualitätskontrolle ungeeignet ist,

und der von einer anderen Person als dem Antragsteller hergestellt wurde, kann Letzterer anordnen, dass die detaillierte Beschreibung des Herstellungsverfahrens, der Qualitätskontrolle während der Herstellung und der Verfahrensvalidierung vom Hersteller des Wirkstoffs direkt den zuständigen Behörden zugeleitet wird. In diesem Fall muss jedoch der Hersteller dem Antragsteller alle Angaben vorlegen, die dieser benötigt, um die Verantwortung für das Arzneimittel zu übernehmen. Der Hersteller bestätigt dem Antragsteller schriftlich, dass er gleich bleibende Qualität gewährleistet und das Herstellungsverfahren oder die Spezifikationen nicht ändern wird, ohne den Antragsteller davon zu unterrichten. Unterlagen und Angaben zur Beantragung solch einer Änderung sind den zuständigen Behörden vorzulegen.

Zu den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben i) und j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, gehören die Ergebnisse der Versuche, einschließlich der Chargenanalysen, die sich vor allem bezüglich der Wirkstoffe auf die Qualitätskontrolle aller verwendeten Bestandteile beziehen. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Vorschriften entsprechen.

1.1. *Ausgangsstoffe, die in den Arzneibüchern aufgeführt sind*

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

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

Die Bestimmungen des Artikels 12 Absatz 3 Buchstabe i) gelten als erfüllt, wenn die Bestandteile den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

Wenn jedoch ein im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode zubereitet wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, die durch die Monografie dieses Arzneibuchs nicht abgedeckt sind, muss auf diese Verunreinigungen hingewiesen und die zulässige Obergrenze angegeben werden; eine geeignete Prüfmethode ist zu beschreiben.

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

Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen sind im Antrag auf Zulassung anzugeben. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Versuche durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.

Die zuständigen Behörden können von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geeigneter Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Ausgangsstoffe zu gewährleisten.

Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis, er Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels muss den Behörden des betreffenden Arzneibuchs alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlich angewandten Spezifikationen vorlegen.

Sofern ein Ausgangsstoff weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaates beschrieben ist, kann die Übereinstimmung mit der Monografie eines Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden; in solchen Fällen muss der Antragsteller eine Kopie der Monografie, wenn nötig zusammen mit der Validierung der in der Monografie enthaltenen Prüfverfahren, gegebenenfalls mit einer Übersetzung, vorlegen.

1.2. *Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind*

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

- a) Die Bezeichnung des Stoffes gemäß Abschnitt A Punkt 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu vervollständigen;
- b) der Definition des Stoffs, die derjenigen des Europäischen Arzneimittelbuchs entsprechen muss, sind alle notwendigen Begründungen, vor allem gegebenenfalls hinsichtlich der Molekülstruktur beizufügen; in diesem Fall sind außerdem geeignete Angaben über den Syntheseweg zu machen. Bei Erzeugnissen, die nur durch die Herstellungsweise definiert werden können, ist Letztere so genau zu beschreiben, dass ein Erzeugnis mit gleich bleibender Zusammensetzung und Wirkung gekennzeichnet wird;
- c) die Methoden zum Nachweis der Identität können in die vollständigen Verfahren, wie sie anlässlich der Entwicklung des Ausgangsstoffes verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführte Prüfung aufgegliedert werden;
- d) Reinheitsprüfungen sind im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen, die in Anbetracht der Zusammensetzung des Arzneimittels, die Gegenstand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluss auf die Haltbarkeit des Arzneimittels haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten;
- e) was komplexe Erzeugnisse pflanzlichen oder tierischen Ursprungs betrifft, so ist zwischen dem Fall, dass vielfältige pharmakologische Wirkungen eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Erzeugnissen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirkung umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann;
- f) sofern Material tierischen Ursprungs verwendet wird, sind die Maßnahmen zu beschreiben, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass es frei von potenziellen Krankheitserregern ist;
- g) etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung sowie erforderlichenfalls die maximale Haltbarkeit des Ausgangsstoffs im Hinblick auf weitere Versuche sind anzugeben.

1.3. *Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können*

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

- Kristallform und Löslichkeit,
- Größe der Partikel, gegebenenfalls nach Pulverisierung,
- Solvationsgrad,
- Verteilungskoeffizient für die Anteile an Öl/Wasser ⁽¹⁾.

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

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

Die Beschreibung des Ausgangsstoffs muss den Herstellungsvorgang, die Reinigungs-/Inaktivierungsverfahren sowie deren Validierung und alle Verfahren der In-Prozess-Kontrolle einschließen, durch die die Qualität, Unbedenklichkeit und gleich bleibende Qualität des Fertigerzeugnisses sichergestellt werden soll.

2.1. Sofern Zellbänke verwendet werden, ist nachzuweisen, dass die Zellmerkmale bei und nach der für die Herstellung verwendeten Passage unverändert geblieben sind.

⁽¹⁾ Die zuständigen Behörden können ebenfalls den pk- und den pH-Wert fordern, sofern sie diese Angabe für wesentlich halten.

- 2.2. Saatgut, Zellbänke oder Seren und andere Stoffe biologischer Herkunft sowie, wenn möglich, die Ausgangsstoffe, sind auf Fremdstoffe hin zu prüfen.

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

D. SPEZIELLE MASSNAHMEN ZUR VERHÜTUNG DER ÜBERTRAGUNG SPONGIFORMER ENZEPHALOPATHIEN TIERISCHEN URSPRUNGS

Der Antragsteller muss nachweisen, dass das Tierarzneimittel in Einklang mit den von der Kommission in Band VII der „Regelung der Arzneimittel der Europäischen Gemeinschaft“ veröffentlichten Hinweisen über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Tierarzneimittel hergestellt wurde.

E. KONTROLLEN DER HALBFERTIGWARE

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben i) und j) sowie gemäß Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die an den Zwischenerzeugnissen durchgeführt werden können, um die Konstanz der technologischen Merkmale und die ordnungsgemäße Herstellung zu gewährleisten.

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

Das Gleiche gilt, wenn die während der Herstellung durchgeführten Nachprüfungen die Voraussetzungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses bilden, insbesondere in dem Fall, dass das Fertigerzeugnis im Wesentlichen durch seine Herstellungsmethode bestimmt wird.

F. KONTROLLE DES FERTIGERZEUGNISSES

1. Für die Kontrolle des Fertigerzeugnisses bedeutet Charge eines Fertigerzeugnisses die Gesamtheit der Einheiten einer pharmazeutischen Darreichungsform, die aus der gleichen Ausgangsmenge stammen und derselben Serie von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsprozessen unterworfen wurden oder — im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsverfahrens — die Gesamtheit der in einem bestimmten Zeitraum hergestellten Einheiten.

In dem Antrag auf Zulassung sind die Versuche anzugeben, die routinemäßig an jeder Charge des Fertigerzeugnisses durchgeführt werden. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Tests ist anzugeben. Außerdem sind Freigabegrenzen anzugeben.

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben i) und j) sowie gemäß Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die am Fertigerzeugnis bei der Freigabe durchgeführt worden sind. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Anforderungen entsprechen.

Die Bestimmungen der allgemeinen Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder gegebenenfalls des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates gelten für alle darin aufgeführten Erzeugnisse.

Wenn andere als in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder gegebenenfalls des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates aufgeführte Prüfverfahren und Grenzen angewandt werden, ist der Nachweis zu erbringen, dass das Fertigerzeugnis, sofern es im Einklang mit jenen Monografien getestet würde, den Qualitätsanforderungen des entsprechenden Arzneibuchs an die betreffende pharmazeutische Form genügen würde.

1.1. *Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses*

Bestimmte allgemeine Kontrollen müssen immer am Fertigerzeugnis durchgeführt werden. Diese Kontrollen erstrecken sich erforderlichenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsmassen und der zulässigen Abweichungen, auf mechanische, physikalische oder mikrobiologische Versuche, auf die organoleptischen Eigenschaften, die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert, Refraktionsindex, usw. Für jede dieser Eigenschaften müssen die Normen und Grenzwerte in jedem einzelnen Fall vom Antragsteller spezifiziert beschrieben werden.

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

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

1.2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung des oder der Wirkstoffe

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

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

Der Hersteller muss die bis zum Ablauf der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer geltenden zulässigen Toleranzgrenzen der Wirkstoffe im Fertigerzeugnis anhand von Haltbarkeitsproben vorschlagen und rechtfertigen.

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

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

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

1.3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs

Soweit erforderlich, sind die Bestandteile des Hilfsstoffe zumindest zu identifizieren.

Die für den Identitätsnachweis der färbenden Stoffe vorgeschlagene Methode soll es ermöglichen nachzuprüfen, ob sie in der Liste im Anhang der Richtlinie 78/25/EWG aufgeführt sind.

Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel und die Bestimmung des oberen Grenzwerts für alle anderen Bestandteile des Hilfsstoffs, die eine ungünstige Wirkung auf die physiologischen Funktionen haben könnten, zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für den Hilfsstoff zwingend vorgeschrieben, wenn dieser sich auf die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes auswirken könnte, es sei denn, dass die Bioverfügbarkeit durch andere geeignete Versuche gewährleistet wird.

1.4. Unbedenklichkeitsversuche

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

G. HALTBARKEITSVERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben f) und i) beizufügen sind, müssen folgenden Anforderungen entsprechen:

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

Bei Vormischungen für Fütterungsarzneimittel müssen erforderlichenfalls auch Angaben zur Haltbarkeitsdauer der aus diesen Vormischungen gemäß den empfohlenen Gebrauchsanweisungen hergestellten Fütterungsarzneimittel gemacht werden.

Sofern bei einem Fertigerzeugnis vor der Verabreichung eine Rekonstituierung erforderlich ist, sind detaillierte Angaben zu der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer des rekonstituierten Erzeugnisses zusammen mit zweckdienlichen Haltbarkeitsdaten zu machen.

Bei Multidosisampullen sind Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer für die Ampulle nach erstmaligem Durchstechen zu rechtfertigen.

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

Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, welche die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen des Fertigerzeugnisses bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer des Fertigerzeugnisses unter diesen empfohlenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen.

Der annehmbare Höchstwert für Abbauprodukte bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer ist anzugeben.

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

TEIL 3

Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und Artikel 13 Absatz 1 einzufügen sind, müssen den folgenden Anforderungen entsprechen.

Die Mitgliedstaaten müssen sicherstellen, dass die Versuche in Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die gute Laborpraxis durchgeführt werden, die in der Richtlinie 87/18/EWG des Rates vom 18. Dezember 1986 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen und chemischen Stoffen ⁽¹⁾ und der Richtlinie 88/320/EWG des Rates vom 9. Juni 1988 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) ⁽²⁾ festgelegt sind.

A. UNBEDENKLICHKEITSVERSUCHE

Kapitel I

Durchführung der Versuche

1. Einleitung

Aus den Unbedenklichkeitsunterlagen soll Folgendes hervorgehen:

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

Alle Ergebnisse müssen verlässlich und allgemein gültig sein. Gegebenenfalls sind mathematische und statistische Verfahren bei der Festlegung der Versuchsmethoden und bei der Ergebnisbewertung einzusetzen. Außerdem müssen die Kliniker über das therapeutische Potenzial des Erzeugnisses und über die mit seiner Anwendung verbundenen Risiken informiert werden.

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

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

⁽¹⁾ ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 29. Richtlinie geändert durch die Richtlinie 1999/11/EG der Kommission (AbL. L 77 vom 23.3.1999, S. 8).

⁽²⁾ ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35. Richtlinie geändert durch die Richtlinie 1999/12/EG der Kommission (AbL. L 77 vom 23.3.1999, S. 22).

2. **Pharmakologie**

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

Allerdings können pharmakologische Untersuchungen auch zum Verständnis toxikologischer Phänomene beitragen. Wenn ferner ein Arzneimittel 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 Erzeugnisses in Betracht zu ziehen.

Daher sind den Unbedenklichkeitsunterlagen in jedem Fall eingehende Angaben über an Versuchstieren durchgeführte pharmakologische Untersuchungen sowie sämtliche einschlägigen Angaben zu den klinischen Prüfungen am Zieltier voranzuschicken.

3. **Toxikologie**

3.1. *Toxizität bei einmaliger Verabreichung*

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

- der möglichen Wirkungen einer akuten Überdosierung bei den Zieltierarten;
- der möglichen Wirkungen einer akzidentiellen Verabreichung an Menschen;
- der Dosen, die nützlicherweise bei Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung verwendet werden können.

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

Diese Prüfungen sind normalerweise an mindestens zwei Säugetierarten durchzuführen. Eine Säugetierart kann gegebenenfalls durch eine Tierart, für die das Arzneimittel bestimmt ist, ersetzt werden. Normalerweise sind mindestens zwei verschiedene Verabreichungswege zu untersuchen. Einer von ihnen kann dem für die Zieltierart vorgeschlagenen Weg entsprechen oder diesem ähnlich sein. Ist mit einer erheblichen Exposition des Benutzers durch das Arzneimittel, beispielsweise durch Inhalation oder Hautkontakt zu rechnen, sollten diese Verabreichungswege untersucht werden.

Um die Anzahl und das Leiden der Versuchstiere zu vermindern, werden ständig neue Versuchsprotokolle für Prüfungen der Toxizität bei einmaliger Verabreichung entwickelt. Angenommen werden im Einklang mit diesen neuen Verfahren bei angemessener Validierung sowie mit international anerkannten Leitlinien durchgeführte Untersuchungen.

3.2. *Toxizität bei wiederholter Verabreichung*

Die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, physiologische und/oder pathologische Veränderungen infolge wiederholter Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Wirkstoffkombination festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

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

Bei Stoffen oder Arzneimitteln, die zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Lebensmittelherstellung genutzt werden, ist die Untersuchung an mindestens zwei Arten, darunter einem Nicht-Nagetier, durchzuführen. Der Versuchsleiter muss die Wahl der Arten unter Berücksichtigung der vorliegenden Kenntnisse über den Stoffwechsel des Arzneimittels in Tier und Mensch begründen. Die Testsubstanz ist oral zu verabreichen. Die Versuchsdauer beträgt mindestens 90 Tage. Der Versuchsleiter muss seine Gründe für die Art und Häufigkeit der Verabreichung sowie die Versuchsdauer genau angeben.

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

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

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

3.3. *Verträglichkeit bei den Zieltierarten*

Alle Anzeichen von Unverträglichkeit, die bei der Zieltierart während der Versuche aufgetreten sind, müssen gemäß den Anforderungen in Teil 4, Kapitel I B, genau 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.

3.4. *Reproduktionstoxizität, einschließlich Teratogenität*

3.4.1. Untersuchungen der Auswirkungen auf die Fortpflanzung

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

Bei Stoffen oder Arzneimitteln, die zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, sind die Untersuchungen der Auswirkungen auf die Fortpflanzung in Form von Versuchen über zwei Generationen zumindest an einer Tierart, normalerweise einem Nager, durchzuführen. Der zu prüfende Stoff oder das Erzeugnis sind den männlichen und weiblichen Versuchstieren zu einem angemessenen Zeitpunkt vor der Paarung zu verabreichen. Die Verabreichung ist bis zur Entwöhnung der Generation F2 fortzusetzen. Es sind mindestens drei Dosierungen anzuwenden. Die höchste Dosis ist so anzusetzen, dass schädliche Wirkungen zutage treten. Bei der niedrigsten Dosis dürfen keine Anzeichen von Toxizität auftreten.

Die Bewertung der Auswirkungen auf die Fortpflanzung basiert auf der Fruchtbarkeit, Trächtigkeit und dem Verhalten des Muttertiers; Saugen, Wachstum und Entwicklung der Nachkommen F1 von der Befruchtung bis zur Geschlechtsreife; Entwicklung der Nachkommen F2 bis zur Entwöhnung.

3.4.2. Untersuchungen der embryotoxischen/fötotoxischen Wirkungen, einschließlich Teratogenitätsuntersuchungen

Bei Stoffen oder Arzneimitteln, die zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, sind Untersuchungen der embryotoxischen/fötotoxischen Wirkungen, einschließlich Teratogenitätsuntersuchungen, durchzuführen. Diese sind bei mindestens zwei Säugetierarten, im Normalfall einem Nagetier und dem Kaninchen, durchzuführen. Die Einzelheiten der Versuche (Anzahl der Tiere, Dosen, Verabreichungszeitpunkt und Kriterien für die Auswertung der Ergebnisse) sind abhängig vom Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung sowie von der statistischen Signifikanz, die von den Ergebnissen erwartet wird. Die Untersuchungen bei Nagetieren können mit Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Reproduktionsfunktion verbunden werden.

Bei Stoffen oder Arzneimitteln, die nicht zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, sind Untersuchungen der embryotoxischen/fötotoxischen Wirkung, einschließlich Teratogenitätsuntersuchungen bei mindestens einer Tierart — bei der es sich um die Zielart handeln kann — vorgeschrieben, sofern es sich um ein Produkt handelt, das bei Tieren verwendet werden soll, die möglicherweise für Zuchtzwecke eingesetzt werden.

3.5. *Mutagenität*

Die Mutagenitätsversuche dienen dem Zweck, das Potenzial eines Stoffes zu beurteilen, transmissible Veränderungen im genetischen Material von Zellen hervorzurufen.

Jeder neue Stoff, der zur Verwendung in Tierarzneimitteln bestimmt ist, muss auf mutagene Eigenschaften hin beurteilt werden.

Die Anzahl und Arten der Versuche sowie die Kriterien der Ergebnisbewertung sind vom Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung abhängig.

3.6. *Kanzerogenität*

Langfristige Kanzerogenitätsversuche am Tier werden normalerweise für Stoffe, die bei lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden sollen, gefordert, und zwar:

- Stoffe mit einer analogen chemischen Struktur wie bekannte Karzinogene;
- Stoffe, bei denen Mutagenitätsversuche auf mögliche kanzerogene Wirkungen hindeuten;
- Stoffe, die während der Toxizitätsversuche verdächtige Symptome bewirken.

Der Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung ist bei der Festlegung der Kanzerogenitätsversuche und bei der Bewertung ihrer Ergebnisse zu berücksichtigen.

3.7. *Ausnahmen*

Sofern ein Arzneimittel zur topischen Anwendung bestimmt ist, muss die systemische Absorption an der Zielart getestet werden. Wenn nachgewiesen ist, dass die systemische Absorption unerheblich ist, können die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Versuche zur Reproduktionstoxizität und die Kanzerogenitätsversuche fortgelassen werden, es sei denn, dass

- unter den festgelegten Anwendungsbedingungen eine orale Aufnahme des Arzneimittels durch das Tier zu erwarten ist oder
- das Arzneimittel in Lebensmittel übergehen kann, die von den behandelten Tieren stammen (intramammäre Zubereitungen).

4. **Sonstige Anforderungen**

4.1. *Immuntoxizität*

Sofern während der Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung am Tier spezifische Veränderungen in dem Gewicht der Lymphorgane und/oder in einem Gewebe sowie Veränderungen in der Zellstruktur von Lymphgeweben, Knochenmark oder peripheren Leukozyten festgestellt werden, muss der Versuchsleiter prüfen, ob zusätzliche Untersuchungen über die Auswirkungen des Arzneimittels auf das Immunsystem erforderlich sind.

Der Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung ist bei der Festlegung solcher Untersuchungen und der Bewertung ihrer Ergebnisse zu berücksichtigen.

4.2. *Mikrobiologische Eigenschaften von Rückständen*

4.2.1. Potenzielle Auswirkungen auf die Darmflora des Menschen

Das mikrobiologische Risiko, das Rückstände antimikrobieller Verbindungen für die menschliche Darmflora darstellen, ist entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung zu untersuchen.

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

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

4.3. *Beobachtungen am Menschen*

Angaben sind vorzulegen, die Aufschluss darüber geben, ob die Bestandteile des Tierarzneimittels als Arzneimittel in der Humantherapie angewandt werden; trifft dies zu, ist ein Bericht über alle am Menschen festgestellten Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen) und deren Ursachen zu erstellen, sofern sie für die Beurteilung des Tierarzneimittels von Bedeutung sein können; dabei sind gegebenenfalls Versuchsergebnisse der einschlägigen Fachliteratur zu berücksichtigen; sofern Bestandteile der Tierarzneimittel selbst nicht bzw. nicht mehr als Arzneimittel in der Humantherapie angewandt werden, ist dies zu begründen.

5. **Ökotoxizität**

5.1. Zweck der Ökotoxizitätsprüfung eines Tierarzneimittels ist die Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Mittels für die Umwelt ergeben können und die Feststellung gegebenenfalls erforderlicher Vorsichtsmaßnahmen zur Herabsetzung solcher Risiken.

5.2. Eine Ökotoxizitätsprüfung ist für jeden Antrag auf Zulassung eines Tierarzneimittels außer für Anträge gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und Artikel 13 Absatz 1 zwingend vorgeschrieben.

5.3. Die Prüfung erfolgt normalerweise in zwei Phasen.

In der ersten Phase muss der Versuchsleiter den potenziellen Grad der Exposition des Erzeugnisses oder seiner Wirkstoffe oder relevanter Metaboliten an die Umwelt feststellen, und zwar unter Berücksichtigung:

- der Zieltierarten und der vorgeschlagenen Anwendungsschemata (z. B. Massen- oder Einzelmedikation beim Tier);
- der Verabreichungsart, insbesondere das wahrscheinliche Ausmaß eines direkten Eintritts des Erzeugnisses in Umweltsysteme;
- der möglichen Ausscheidung des Erzeugnisses, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere; Persistenz in solchen Ausscheidungen;
- Beseitigung von ungenutzten Erzeugnissen oder Abfall.

5.4. In einer zweiten Phase unter Berücksichtigung des Grades der Exposition des Erzeugnisses an die Umwelt und der vorliegenden Informationen über die physikalisch/chemischen, pharmakologischen und/oder toxikologischen Eigenschaften der Verbindung, die im Verlauf der sonstigen gemäß dieser Richtlinie erforderlichen Versuche und Prüfungen entstanden ist, muss der Versuchsleiter sodann prüfen, ob weitere Untersuchungen der Auswirkungen des Erzeugnisses auf besondere Ökosysteme erforderlich sind.

5.5. Weitere Untersuchungen können erforderlich sein in Bezug auf:

- Verbleib und Verhalten im Boden,
- Verbleib und Verhalten in Wasser und Luft,
- Auswirkungen auf im Wasser lebende Organismen,
- Auswirkungen auf andere Nicht-Zielorganismen.

Diese zusätzlichen Untersuchungen in Bezug auf das Tierarzneimittel und/oder die wirksamen Bestandteile und/oder gegebenenfalls die ausgeschiedenen Metaboliten sind im Einklang mit den Protokollen im Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe ⁽¹⁾ oder wenn ein Endpunkt nicht davon angemessen abgedeckt ist, mit international anerkannten Protokollen durchzuführen. Die Anzahl und Arten der Versuche sowie die Kriterien ihrer Bewertung sind abhängig vom Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung.

Kapitel II

Vorlage der Angaben und Unterlagen

Wie bei allen wissenschaftlichen Arbeiten müssen die Unterlagen über die Sicherheitstests Folgendes enthalten:

- a) eine Einleitung mit einer thematischen Abgrenzung mit allen zweckdienlichen Quellenangaben;
- b) detaillierte Angaben zur Testsubstanz, einschließlich:
 - internationaler Freiname (INN),
 - IUPAC-Bezeichnung,
 - Nummer vom Chemical Abstracts Service (CAS-Nummer),
 - therapeutische und pharmakologische Klassifizierung,
 - Synonyme und Abkürzungen,
 - Strukturformel,
 - Molekularformel,
 - Molekulargewicht,
 - Verunreinigungsgrad,
 - qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen,

⁽¹⁾ ABl. 196 vom 16.8.1967, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/33/EG der Kommission (ABl. L 136 vom 8.6.2000, S. 90).

- Beschreibung physikalischer Eigenschaften,
 - Schmelzpunkt,
 - Siedepunkt,
 - Dampfdruck,
 - Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln, ausgedrückt in g/l mit Temperaturangabe,
 - Dichte,
 - Refraktions-, Rotationspektrum usw.;
- c) ein detailliertes Versuchsprotokoll, gegebenenfalls mit einer Begründung, warum auf einen der oben genannten Versuche verzichtet wurde, ferner mit einer Beschreibung der Methoden, verwendeten Geräte und Materialien, detaillierten Angaben über Tierart, Rasse oder Stamm, Herkunft und Anzahl der Versuchstiere sowie die Unterbringungs- und Fütterungsbedingungen, aus denen unter anderem hervorgeht, ob die Tiere frei von spezifischen Krankheits-erregern sind (SPF);
- d) alle erzielten Ergebnisse, ob günstig oder ungünstig. Die Originaldaten müssen so ausführlich sein, dass die Ergebnisse unabhängig von den Interpretationen des Autors kritisch bewertet werden können. Zur Erläuterung der Ergebnisse können Illustrationen beigelegt werden;
- e) eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert und Varianz der Daten;
- f) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Sicherheit des Stoffes, über seine Sicherheitsbreite im Versuchstier und im Zieltier sowie mögliche Nebenwirkungen, über die Anwendungsbereiche, die wirksamen Dosierungen und mögliche Inkompatibilitäten;
- g) eine detaillierte Beschreibung und eingehende Erörterung der Ergebnisse der Versuche über die Unbedenklichkeit von Rückständen in Lebensmitteln und deren Relevanz für die Bewertung potenzieller Risiken von Rückständen für den Menschen. Im Anschluss an diese Erörterung sind Vorschläge zu machen, mit denen sichergestellt werden muss, dass jegliche Gefahr für den Menschen durch Anwendung international anerkannter Beurteilungskriterien ausgeschaltet ist, wie beispielsweise NOEL in Tieren, Vorschläge für Sicherheitsfaktoren und ADIs;
- h) eine eingehende Erörterung aller Risiken für Personen, die das Arzneimittel zubereiten oder den Tieren verabreichen, mit Vorschlägen für geeignete Maßnahmen zur Minderung solcher Risiken;
- i) eine eingehende Erörterung der möglichen Risiken einer Verwendung der Tierarzneimittels unter den vorgeschlagenen praktischen Bedingungen für die Umwelt mit geeigneten Vorschlägen zur Verminderung solcher Risiken;
- j) alle Informationen, die erforderlich sind, um den Kliniker möglichst vollständig über den Nutzen des vorgeschlagenen Erzeugnisses zu unterrichten. Die Erörterung ist durch Angabe der Nebenwirkungen und mögliche Behandlung von akuten toxischen Reaktionen im Tier, dem das Erzeugnis verabreicht wurde, zu ergänzen;
- k) einen mit Schlussfolgerungen versehenen Sachverständigenbericht mit einer detaillierten kritischen Analyse der oben genannten Informationen unter Berücksichtigung des Standes der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung sowie einer detaillierten Zusammenfassung aller Ergebnisse der einschlägigen Unbedenklichkeitsversuche und genauen Quellenangaben.

B. RÜCKSTANDSVERSUCHE

Kapitel I

Durchführung der Versuche

1. **Einleitung**

Im Sinne dieser Richtlinie sind „Rückstände“ alle Wirkstoffe oder deren Metaboliten, die im Fleisch oder anderen Lebensmitteln enthalten sind, die von Tieren gewonnen wurden, denen das betreffende Arzneimittel verabreicht wurde.

Zweck dieser Rückstandsversuche ist es festzustellen, ob und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang Rückstände in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln bestehen bleiben, und die einzuhaltenden Wartezeiten zu ermitteln, um alle Gefahren für die menschliche Gesundheit und/oder Schwierigkeiten für die Lebensmittelindustrie auszuschalten.

Die Beurteilung der mit den Rückständen verbundenen Gefahren erfordert es festzustellen, ob Rückstände in den Tieren vorhanden sind, die unter Einhaltung der empfohlenen Anwendungsbedingungen behandelt wurden, sowie die Untersuchung der Wirkungen solcher Rückstände.

Bei Tierarzneimitteln, die für die Lebensmittelherstellung verwendeten Tiere bestimmt sind, ist in den Rückstandsunterlagen Folgendes aufzuzeigen:

1. in welchem Umfang und wie lange Rückstände der Tierarzneimittel oder deren Metaboliten in den Geweben der behandelten Tiere in oder aus diesen hergestellten Lebensmitteln bestehen bleiben;
2. dass realistische Wartezeiten festgelegt werden können, die in der Tierzucht auch praktisch eingehalten werden können, um alle Risiken für die Gesundheit des Verbrauchers von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, sowie Schwierigkeiten in der industriellen Lebensmittelbearbeitung und -verarbeitung zu vermeiden;
3. dass für Routineuntersuchungen geeignete Analysemethoden zur Verfügung stehen, um die Einhaltung der Wartezeiten zu prüfen.

2. Stoffwechsel und Rückstandskinetik

2.1. *Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung)*

Zweck der pharmakokinetischen Versuche über Rückstände von Tierarzneimitteln ist die Bewertung der Absorption, Verteilung, biologischen Umwandlung und Ausscheidung des Erzeugnisses in der Zieltierart.

Das Fertigerzeugnis oder eine bioäquivalente Formulierung sind der Zieltierart in der höchsten empfohlenen Dosis zu verabreichen.

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

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

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

2.2. *Elimination von Rückständen*

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

Zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Verabreichung der letzten Dosis des Arzneimittels an das Versuchstier sind die Rückstandsmengen durch geeignete physikalische, chemische oder biologische Methoden zu bestimmen; die technischen Verfahren sowie die Verlässlichkeit und Empfindlichkeit der angewandten Methoden sind zu spezifizieren.

3. Routinemäßige Analyseverfahren zum Nachweis von Rückständen

Es sind Analyseverfahren vorzuschlagen, die im Rahmen einer Routineuntersuchung durchgeführt werden können und die empfindlich genug sind, um Überschreitungen gesetzlich zulässiger Rückstandshöchstwerte verlässlich nachzuweisen.

Die vorgeschlagene Analyseverfahren ist ausführlich zu beschreiben. Sie ist zu validieren und muss den Anforderungen einer routinemäßigen Kontrolle von Rückständen unter normalen Bedingungen genügen.

Folgende Merkmale sind zu beschreiben:

- Spezifität,
- Richtigkeit einschließlich Sensitivität,
- Präzision,
- Nachweisgrenze,
- Quantifizierungsgrenze,
- Durchführbarkeit und Anwendbarkeit unter normalen Laborbedingungen,
- Empfindlichkeit gegenüber Störungen.

Die Eignung der vorgeschlagenen Analyseverfahren ist im Lichte des Stands der wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung zu bewerten.

Kapitel II

Darlegung der Angaben und Unterlagen

Wie bei allen wissenschaftlichen Arbeiten müssen die Unterlagen über Rückstandsversuche Folgendes umfassen:

- a) eine Einleitung mit einer thematischen Abgrenzung mit allen zweckdienlichen Quellenangaben;
- b) eine detaillierte Identifizierung des Erzeugnisses, einschließlich:
 - Zusammensetzung,
 - Reinheit,
 - Identifizierung der Charge,
 - Beziehung zum Fertigerzeugnis,
 - spezifische Aktivität und radiologische Reinheit markierter Stoffe,
 - Position markierter Atome im Molekül;
- c) ein detailliertes Versuchsprotokoll gegebenenfalls mit einer Begründung, warum auf einen der oben genannten Versuche verzichtet wurde, ferner mit einer Beschreibung der Methoden, verwendeten Geräte und Materialien, detaillierten Angaben über Tierart, Rasse oder Stamm, Herkunft und Anzahl der Versuchstiere sowie Unterbringungs- und Fütterungsbedingungen;
- d) alle erzielten Ergebnisse, ob günstig oder ungünstig. Die Originaldaten müssen so ausführlich sein, dass die Ergebnisse unabhängig von den Interpretationen des Autors kritisch bewertet werden können. Den Ergebnissen können Illustrationen beigelegt werden;
- e) eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert und Varianz der Daten;
- f) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Vorschlägen für Rückstands-Höchstgrenzen für die in dem Erzeugnis enthaltenen Wirkstoffe unter Angabe des Markerrückstands und der betreffenden Zielgewebe und mit Vorschlägen für die erforderlichen Wartezeiten, um sicherzustellen, dass in den von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln keine Rückstände vorhanden sind, die eine Gefahr für den Menschen darstellen könnten;
- g) einen mit Schlussfolgerungen versehenen Sachverständigenbericht mit einer detaillierten kritischen Analyse der oben genannten Auskünfte unter Berücksichtigung des Stands der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung sowie einer detaillierten Zusammenfassung der Ergebnisse der Rückstandsversuche und genauen Quellenangaben.

TEIL 4

Vorklinische und klinische Prüfungen

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, müssen den Bestimmungen dieses Teils entsprechen.

Kapitel I

Vorklinische Anforderungen

Vorklinische Untersuchungen sind erforderlich, um die pharmakologische Aktivität und die Verträglichkeit des Erzeugnisses festzustellen.

A. PHARMAKOLOGIE

A.1. **Pharmakodynamik**

Auf die pharmakodynamischen Untersuchungen finden zwei unterschiedliche Konzepte Anwendung.

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

Ferner muss der Versuchsleiter eine pharmakologische Gesamtbeurteilung des Wirkstoffes unter besonderer Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen vornehmen. Generell sind die wichtigsten Körperfunktionen zu untersuchen.

Der Versuchsleiter muss den Einfluss des Verabreichungsweges, der Formulierung usw. auf die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes identifizieren.

Die Untersuchungen sind im Bereich der wahrscheinlich therapeutisch wirksamen Dosis zu intensivieren.

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

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

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

A.2. **Pharmakokinetik**

Im klinischen Zusammenhang sind Angaben über die grundlegenden pharmakokinetischen Abläufe für neue Wirkstoffe generell von Nutzen.

Pharmakokinetische Zielsetzungen können in zwei große Gruppen unterteilt werden.

- i) deskriptive Pharmakokinetik, die zur Bewertung grundlegender Parameter, wie Body-Clearance, Verteilungsvolumina, durchschnittliche Verweilzeit usw. führt;
- ii) Anwendung dieser Parameter zur Untersuchung der Relationen zwischen Dosierungsschema, Plasma- und Gewebekonzentration und pharmakologischen, therapeutischen oder toxischen Wirkungen.

Bei Zieltierarten sind pharmakokinetische Untersuchungen generell notwendig, damit Arzneimittel mit größtmöglicher Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eingesetzt werden können. Der besondere Nutzen solcher Untersuchungen liegt darin, dass sich der Kliniker bei der Festlegung von Dosierungsschemata (Verabreichungsweg und -ort, Dosis, Dosierungsabstände, Anzahl der Verabreichungen usw.) und bei der Annahme von Dosierungsschemata im Einklang mit bestimmten Populationsvariablen (z. B. Alter, Krankheit) auf diese stützen kann. Solche Untersuchungen können in Bezug auf die Anzahl der Versuchstiere effizienter sein und liefern generell mehr Informationen als die herkömmlichen Dosis-Titrierungsversuche.

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

A.2.1. **Biologische Verfügbarkeit/Bioäquivalenz**

Geeignete Untersuchungen der biologischen Verfügbarkeit müssen zur Feststellung der Bioäquivalenz durchgeführt werden:

- wenn neuformulierte Erzeugnisse mit bereits bestehenden verglichen werden;
- wenn neue Verabreichungsmethoden oder -wege mit bekannten eingeführten Methoden und Wegen verglichen werden;
- in allen Fällen, auf die in Artikel 13 Absatz 1 Bezug genommen wird.

B. VERTRÄGLICHKEIT BEI DER ZIELTIERART

Zweck dieses Versuchs, der bei allen Tierarten durchgeführt werden muss, für die das Arzneimittel bestimmt ist, ist es, an all diesen Tierarten Versuche über die lokale und allgemeine Verträglichkeit durchzuführen, die dafür bestimmt sind, eine genügend breit gefasste verträgliche Dosierung festzustellen, die eine angemessene Sicherheitsbreite bietet, sowie die klinischen Symptome der Unverträglichkeit bei Anwendung des bzw. der empfohlenen Wege, sofern dies durch Erhöhung der therapeutischen Dosis und/oder durch Verlängerung der Behandlungsdauer möglich ist. Das Versuchsprotokoll muss möglichst viele detaillierte Angaben über die erwarteten pharmakologischen Wirkungen und die schädlichen Nebenwirkungen enthalten; letztere sind unter Berücksichtigung der Tatsache zu prüfen, dass die Versuchstiere einen sehr hohen Wert darstellen können.

Das Arzneimittel ist zumindest über den empfohlenen Weg zu verabreichen.

C. RESISTENZ

Angaben über das Auftreten resistenter Organismen sind bei Arzneimitteln erforderlich, die zur Verhütung oder Behandlung von Infektionskrankheiten oder Parasitenbefall bei Tieren angewandt werden.

Kapitel II

Klinische Anforderungen

1. Allgemeine Grundsätze

Zweck der klinischen Prüfungen ist es, die Wirkung des Tierarzneimittels nach Verabreichung der empfohlenen Dosierung nachzuweisen oder abzusichern, Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen je nach Tierart, Alter, Gattung und Geschlecht, Gebrauchsanweisungen und möglichen Nebenwirkungen sowie die Unbedenklichkeit und Verträglichkeit des Erzeugnisses unter normalen Anwendungsbedingungen zu spezifizieren.

Gegebenenfalls sind klinische Prüfungen mit Kontrolltieren (kontrollierte klinische Prüfungen) durchzuführen. Die erzielte Wirkung sollte mit der eines Placebos oder den Auswirkungen einer Nichtbehandlung und/oder der Wirkung eines zugelassenen Arzneimittels von bekanntem therapeutischen Wert verglichen werden. Alle erzielten Ergebnisse, ob positiv oder negativ, sind aufzuzeichnen.

Die zur Diagnose angewandten Methoden sind zu spezifizieren. Die Ergebnisse sind anhand von quantitativen oder herkömmlichen klinischen Kriterien darzulegen. Es sind geeignete statistische Methoden anzuwenden; diese sind zu begründen.

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

- Ertrag des tierischen Erzeugnisses;
- Qualität des tierischen Erzeugnisses (organoleptische, nutritive, hygienische und technologische Eigenschaften);
- nutritiver Wirkungsgrad und Wachstum des Tieres;
- allgemeiner Gesundheitszustand des Tieres.

Die Versuchsdaten sind durch Daten zu bestätigen, die unter praktischen Feldbedingungen erzielt wurden.

Sofern der Antragsteller in Bezug auf besondere Anwendungsgebiete nachweisen kann, dass er nicht in der Lage ist, umfassende Angaben über die therapeutische Wirkung zu machen, weil:

- a) die Indikationen, für die das betreffende Arzneimittel bestimmt ist, so selten anzutreffen sind, dass vom Antragsteller nicht erwartet werden kann, dass er umfassende Angaben vorlegt,
- b) beim augenblicklichen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse umfangreiche Angaben nicht vorgelegt werden können,

kann die Zulassung ausschließlich unter folgenden Bedingungen gewährt werden:

- a) das betreffende Arzneimittel ist nur auf tierärztliche Verschreibung auszuliefern und darf in bestimmten Fällen nur unter strenger tierärztlicher Aufsicht verabreicht werden,
- b) die Packungsbeilage und alle sonstigen Informationen müssen einen Hinweis für den Tierarzt enthalten, dass in Bezug auf spezifische Aspekte die für das betreffende Arzneimittel vorliegenden Angaben noch unvollständig sind.

2. Durchführung der Prüfungen

Alle klinischen Prüfungen sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Versuchsprotokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Aufsicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während der gesamten Prüfung in vollem Umfang zu berücksichtigen.

Es werden vorher festgelegte systematische schriftlich niedergelegte Verfahren für Organisation, Durchführung, Datenerfassung, Dokumentation und Kontrolle der klinischen Prüfungen gefordert.

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

Außer bei Blindversuchen gelten die Bestimmungen der Artikel 58, 59 und 60 über die Etikettierung von Tierarzneimitteln in Analogie zur Etikettierung von Formulierungen, die zur Anwendung bei veterinärklinischen Prüfungen bestimmt sind. In jedem Fall ist der Hinweis „Nur für veterinärklinische Prüfungen“ deutlich sichtbar und gut lesbar auf dem Etikett anzubringen.

Kapitel III

Angaben und Unterlagen

Wie bei allen wissenschaftlichen Arbeiten müssen die Unterlagen über die Wirksamkeit eine Einleitung zur Abgrenzung des Themas zusammen mit allen einschlägigen Angaben zur Fachliteratur enthalten.

Alle vorklinischen und klinischen Unterlagen müssen so ausführlich sein, dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Alle Versuche und Prüfungen, ob günstig oder ungünstig für den Antragsteller, sind anzugeben.

1. Aufzeichnungen vorklinischer Beobachtungen

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

- a) Versuche zum Nachweis pharmakologischer Wirkungen;
- b) Versuche zum Nachweis der therapeutischen Wirkung zugrunde liegenden pharmakologischen Mechanismen;
- c) Versuche zum Nachweis der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter.

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

Zusätzlich sind bei allen vorklinischen Prüfungen folgende Angaben vorzulegen:

- a) eine Zusammenfassung;
- b) ein detailliertes Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden, Geräte und Materialien; Angaben, wie Art, Alter, Gewicht, Geschlecht, Anzahl, Tiergattung und Stamm, Identifizierung der Tiere, Dosis sowie Verabreichungsweg und -schema;
- c) gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse;
- d) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Erzeugnisses.

Ein vollständiges oder teilweises Fortlassen dieser Daten ist zu begründen.

2.1. Aufzeichnungen klinischer Beobachtungen

Alle Angaben sind von jedem einzelnen Versuchstier bei individueller Behandlung auf einzelnen Karteibögen und bei kollektiver Behandlung auf kollektiven Karteibögen festzuhalten.

Die Angaben sind in folgender Form vorzulegen:

- a) Name, Anschrift, Funktion und Hochschulqualifikationen des Versuchsleiters;
- b) Ort und Zeitpunkt der Behandlung; Name und Anschrift des Tiereigentümers;

- c) detailliertes Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden (einschließlich Randomisierung und blinde Versuchsanordnung), Angaben wie Verabreichungsweg und Verabreichungsschema, Dosis, Identifizierung der Versuchstiere, Tierart, Rasse und Nachkommenschaft, Alter, Gewicht, Geschlecht sowie physiologischer Status;
- d) Zucht- und Fütterungsmethoden unter Angabe der Zusammensetzung des Futters sowie von Art und Menge aller im Futter enthaltenen Zusatzstoffe;
- e) Krankengeschichte (möglichst vollständig), Auftreten und Verlauf aller zwischenzeitlich auftretender Erkrankungen;
- f) Diagnose und Diagnosehilfen;
- g) Symptome und Schwere der Erkrankung, möglichst entsprechend herkömmlichen Kriterien (Ankennungssystem usw.);
- h) genaue Festlegung der in der Prüfung verwendeten klinischen Testformulierung;
- i) Dosierung des Arzneimittels, Art, Weg und Häufigkeit der Verabreichung und gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen während der Verabreichung (Injektionsdauer usw.);
- j) Behandlungsdauer und anschließender Beobachtungszeitraum;
- k) alle Einzelheiten über Arzneimittel (andere als die Testsubstanz), die im Untersuchungszeitraum vor oder gleichzeitig mit dem getesteten Erzeugnis verabreicht wurden und im letzteren Fall detaillierte Angaben über beobachtete Wechselwirkungen;
- l) alle Ergebnisse der klinischen Prüfungen (einschließlich ungünstige oder negative Ergebnisse) mit vollständigen Angaben der klinischen Beobachtungen und die Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsversuche (Laboranalyse, physiologische Tests), die zur Bewertung des Antrags erforderlich sind; die Methoden müssen spezifiziert und die Signifikanz aller Schwankungen in den Ergebnissen erklärt werden (z. B. methodische Abweichungen, individuelle Unterschiede oder unterschiedliche Wirkungen der Medikation); ein Nachweis der pharmakodynamischen Wirkung in Tieren genügt nicht, um Schlussfolgerungen in Bezug auf eine therapeutische Wirkung zu rechtfertigen;
- m) alle Angaben über beobachtete unerwünschte Wirkungen, ob schädlich oder unschädlich, und über alle getroffenen Gegenmaßnahmen; die Ursache-/Wirkungsbeziehung ist, sofern möglich, zu untersuchen;
- n) Auswirkung auf die Nutzleistung der Tiere (z. B. Eier- und Milchproduktion sowie Fortpflanzung);
- o) Auswirkungen auf die Qualität der von den behandelten Tieren stammenden Lebensmittel, insbesondere bei Arzneimitteln, die die Produktion steigern sollen;
- p) eine Schlussfolgerung über jeden einzelnen Fall oder bei kollektiver Behandlung über jeden kollektiven Fall.

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

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

2.2. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen über klinische Beobachtungen

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

- a) Anzahl der Kontrollen, Anzahl der entweder individuell oder kollektiv behandelten Tiere mit einer Aufschlüsselung in Bezug auf Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;
- b) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen herausgenommenen Tiere mit entsprechender Begründung;
- c) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie:
 - keine Behandlung erhalten haben,
 - ein Placebo erhalten haben,
 - ein anderes zugelassenes Arzneimittel mit bekannter Wirkung erhalten haben,
 - einen in der Prüfung befindlichen Wirkstoff in einer anderen Formulierung bzw. auf einem anderen Verabreichungsweg erhalten haben;

- d) Häufigkeit des Auftretens der beobachteten Nebenwirkung;
- e) Beobachtungen der Auswirkung auf die Nutzleistung (z. B. Eier- und Milchproduktion sowie die Fortpflanzung und die Lebensmittelqualität);
- 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 Bewertung der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert.

Schließlich muss der Versuchsleiter allgemeine Schlussfolgerungen aus den Versuchsdaten ziehen, in denen seine eigenen Ansichten über die Harmlosigkeit des Arzneimittels unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen, dessen therapeutische Wirkung sowie alle nützlichen Informationen über Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls alle beobachteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Zusatzstoffen in Futtermitteln sowie alle besonderen während der Behandlung zu trefenden Vorkehrungen und die klinischen Symptome einer Überdosierung zum Ausdruck gebracht werden.

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

3. **Mit Schlussfolgerungen versehener Sachverständigenbericht**

Der mit Schlussfolgerungen versehene Sachverständigenbericht muss eine detaillierte kritische Analyse aller klinischen und vorklinischen Unterlagen unter Berücksichtigung des Stands der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung gemeinsam mit einer ausführlichen Zusammenfassung der Ergebnisse der vorgelegten Versuche und Prüfungen sowie genaue Quellenangaben enthalten.

TITEL II

Anforderungen an immunologische Tierarzneimittel

Ohne die spezifischen Erfordernisse der Gemeinschaftsgesetzgebung zur Kontrolle und Ausmerzung von Erkrankungen von Tieren zu präjudizieren, gelten für immunologische Tierarzneimittel folgende Anforderungen:

TEIL 5

Zusammenfassung der Unterlagen

A. ADMINISTRATIVE DATEN

Von dem immunologischen Tierarzneimittel, für das der Antrag gestellt wird, sind der Name, der Name der Wirkstoffe sowie die Stärke und die pharmazeutische Form, sowie die Art und der Weg der Verabreichung anzugeben. Ferner ist eine Beschreibung der endgültigen Vertriebsaufmachung des Erzeugnisses vorzulegen.

Name und Anschrift des Antragstellers sind zusammen mit dem Namen und der Anschrift der Hersteller und der Unternehmensstandorte, an denen die verschiedenen Herstellungsstufen erfolgt sind (Hersteller von Fertigerzeugnis und Wirkstoffe eingeschlossen), anzugeben und, sofern zweckmäßig, auch der Name und die Anschrift des Importeurs.

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

Den administrativen Daten beizufügen sind Kopien eines Dokuments als Beleg dafür, dass der Hersteller berechtigt ist, immunologische Tierarzneimittel gemäß Artikel 44 herzustellen (zusammen mit einer kurzen Beschreibung der Produktionsstätte). Außerdem ist eine Liste der in der Produktionsstätte gehandhabten Organismen vorzulegen.

Der Antragsteller muss ein Verzeichnis der Länder vorlegen, in denen eine Zulassung gewährt worden ist, sowie Kopien aller Zusammenfassungen der Erzeugnismerkmale gemäß Artikel 14 in der von den Mitgliedstaaten gebilligten Form nebst einem Verzeichnis der Länder, in denen ein Antrag vorgelegt wurde.

B. ZUSAMMENFASSUNG DER ERZEUGNISMERKMALE

Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale gemäß Artikel 14 erstellen.

Zusätzlich muss der Antragsteller ein oder mehrere Muster oder Kopien der Vertriebsaufmachung des immunologischen Tierarzneimittels sowie gegebenenfalls eine Packungsbeilage vorlegen.

C. SACHVERSTÄNDIGENBERICHTE

Gemäß Artikel 15 Absätze 2 und 3 müssen Sachverständigenberichte über alle Aspekte der Unterlagen vorgelegt werden.

Jeder Sachverständigenbericht besteht aus einer kritischen Bewertung der verschiedenen Versuche und/oder Prüfungen, die gemäß dieser Richtlinie durchgeführt wurden, und enthält alle für die Bewertung zweckdienlichen Angaben. Der Sachverständige nimmt dazu Stellung, ob genügend Garantien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des betreffenden Erzeugnisses gegeben werden. Ein Bericht über den reinen Sachverhalt ist nicht ausreichend.

Alle wichtigen Daten sind in einem Anhang zum Sachverständigenbericht zusammenzufassen, und zwar, wenn möglich, in Form einer Tabelle oder Grafik. Der Sachverständigenbericht und die Zusammenfassung müssen genaue Querverweisungen zu den in den Hauptunterlagen enthaltenen Angaben aufweisen.

Jeder Sachverständigenbericht ist von einer qualifizierten und erfahrenen Person zu erstellen. Er ist vom Sachverständigen zu unterzeichnen und zu datieren und muss knappe Angaben über die Ausbildung sowie die berufliche Erfahrung des Sachverständigen enthalten. Die beruflichen Beziehungen des Sachverständigen zum Antragsteller sind darzulegen.

TEIL 6

Analytische (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische) Versuche mit immunologischen Tierarzneimitteln

Alle Testverfahren müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse entsprechen und sind zu validieren. Die Ergebnisse der Validierungsprüfungen sind vorzulegen.

Alle Testverfahren sind so genau zu beschreiben, dass sie bei Kontrollversuchen, die von der zuständigen Behörde gefordert werden, reproduzierbar sind: für alle gegebenenfalls verwendeten besonderen Geräte und Anlagen sind genaue Beschreibungen und möglicherweise ein Diagramm beizufügen. Die Formeln der Laborreagentien 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.

A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe c) beizufügen sind, müssen den nachstehenden Anforderungen entsprechen.

1. Zusammensetzung nach Art

Unter „Zusammensetzung nach Art“ aller Bestandteile des immunologischen Tierarzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung

- des oder der Wirkstoffe;
- der Bestandteile des Adjuvans;
- des oder der Bestandteile der verwendeten Hilfsstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der konservierenden, stabilisierenden, emulgierenden, färbenden, geschmacksverbessernden und aromatisierenden Stoffe, Marker usw.;
- der Bestandteile der pharmazeutischen Form, die dem Tier verabreicht werden.

Diese Angaben sind durch alle zweckdienlichen Auskünfte über das Behältnis und gegebenenfalls die Art seines Verschlusses sowie durch Einzelheiten über Vorrichtungen, mit denen das immunologische Tierarzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die mit dem Mittel geliefert werden, zu vervollständigen.

2. Bei der Durchführung von Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe c) gilt in Bezug auf den Begriff „gebräuchliche Bezeichnungen“, die zur Kennzeichnung der Bestandteile immunologischer Tierarzneimittel dienen, unbeschadet der übrigen dort vorgesehenen Angaben Folgendes:

- bei den im Europäischen Arzneibuch oder gegebenenfalls im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Erzeugnissen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, und zwar unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch;

- bei den übrigen Erzeugnissen ist der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene internationale Freiname, der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung, zu verwenden; Erzeugnisse ohne internationale Freinamen oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind;
- bei färbenden Stoffen ist die „E“-Nummer gemäß Richtlinie 78/25/EWG zu verwenden.

3. Zusammensetzung nach Menge

Was die „Zusammensetzung nach Menge“ der Wirkstoffe eines immunologischen Tierarzneimittels betrifft, so ist, sofern möglich, die Anzahl der Organismen, der spezifische Proteingehalt, die Masse, die Zahl der internationalen Einheiten oder Einheiten biologischer Aktivität entweder je Dosierungseinheit oder Volumen und, in Bezug auf das Adjuvans und die Bestandteile der Hilfsstoffe, die Masse oder das Volumen von jedem einzelnen von ihnen unter angemessener Berücksichtigung der im folgenden Abschnitt B genannten Einzelheiten genau anzugeben.

Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden.

Die Einheiten biologischer Aktivität, für die keine veröffentlichten Daten bestehen, sind so auszudrücken, dass sie unzweideutige Informationen über die Wirksamkeit der Bestandteile, z. B. durch Angabe der immunologischen Wirkung, auf der die Methode der Dosisbestimmung basiert, bieten.

4. Pharmazeutische Entwicklung

Es müssen Aussagen über die Zusammensetzung, Bestandteile und Behältnisse gemacht werden. Diese Aussagen sind durch wissenschaftliche Daten über die pharmazeutische Entwicklung zu stützen. Wirkstoffzuschläge sind anzugeben und zu begründen. Die Wirksamkeit jeder Konservierungsart ist nachzuweisen.

B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNGSWEISE DES FERTIGERZEUGNISSES

Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe d) beizufügen sind, müssen eine ausreichende Beschreibung der Art der Herstellungsschritte geben.

Zu diesem Zweck ist mindestens Folgendes anzugeben:

- die verschiedenen Herstellungsstufen (einschließlich Reinigungsverfahren), so dass eine Beurteilung der Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens sowie der Risiken nachteiliger Auswirkungen auf das Fertigerzeugnis, wie mikrobiologische Kontamination, möglich ist;
- bei kontinuierlicher Herstellung, umfassende Angaben über die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität und gleich bleibenden Qualität der dauerhaften Übereinstimmung jeder Charge des Fertigerzeugnisses;
- Stoffe, die während des Herstellungsvorgangs nicht wieder eingefangen werden können;
- die Mischung im Einzelnen mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben für die Kontrolluntersuchungen während der Herstellung entnommen wurden.

C. HERSTELLUNG UND KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

„Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Buchstabens sind alle zur Herstellung des immunologischen Tierarzneimittels verwendeten Bestandteile. Die zur Herstellung des Wirkstoffes verwandten Kulturmedien werden wie ein einzelner Ausgangsstoff angesehen.

Bei:

- einem Wirkstoff, der nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates beschrieben ist,

oder
- einem Wirkstoff, der im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates beschrieben ist, sofern er nach einem Verfahren hergestellt ist, bei dem möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, die in der Monografie des Arzneibuchs nicht aufgeführt sind und für die die Monografie bezüglich einer Qualitätskontrolle ungeeignet ist,

und der von einer anderen Person als dem Antragsteller hergestellt wird, kann Letzterer dafür Sorge tragen, dass die detaillierte Beschreibung des Herstellungsverfahrens, der Qualitätskontrolle während der Herstellung und der Verfahrenvalidierung vom Hersteller des Wirkstoffes direkt den zuständigen Behörden zugeleitet wird. In diesem Fall muss jedoch der Hersteller dem Antragsteller alle Angaben vorlegen, die dieser benötigt, um die Verantwortung für das Arzneimittel zu übernehmen. Der Hersteller bestätigt dem Antragsteller schriftlich, dass er die gleich bleibende Qualität in der kontinuierlichen Herstellung gewährleistet und das Herstellungsverfahren oder die Spezifikationen nicht ändern wird, ohne den Antragsteller davon zu unterrichten. Unterlagen und Angaben zur Beantragung solch einer Änderung sind den zuständigen Behörden vorzulegen.

Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben i) und j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, müssen die Ergebnisse der Qualitätskontrolltests für alle verwendeten Bestandteile enthalten und sind gemäß den folgenden Bestimmungen vorzulegen:

1. **Ausgangsstoffe, die in den Arzneibüchern aufgeführt sind**

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

Bei allen anderen Erzeugnissen kann jeder Mitgliedstaat verlangen, dass bei der in seinem Hoheitsgebiet erfolgenden Herstellung die Vorschriften seines Arzneibuchs eingehalten werden.

Die Bestimmungen des Artikels 12 Absatz 3 Buchstabe i) gelten als erfüllt, wenn die Bestandteile den Bestimmungen des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

Ein Verweis auf die Arzneibücher von Drittländern ist zulässig, wenn der Stoff weder in dem Europäischen noch dem betreffenden einzelstaatlichen Arzneibuch beschrieben ist; in diesem Fall ist die Monografie gegebenenfalls zusammen mit einer Übersetzung vorzulegen, für die der Antragsteller verantwortlich ist.

Die färbenden Stoffe müssen in jedem Fall den Anforderungen der Richtlinie 78/25/EWG genügen.

Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen müssen den Angaben im Antrag auf Zulassung entsprechen. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Versuche durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.

Die zuständigen Behörden können vom Antragsteller geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation oder sonstige Bestimmungen einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Ausgangsstoffe zu gewährleisten.

Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis. Der Antragsteller muss den Behörden des betreffenden Arzneibuchs alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlich angewandten Spezifikationen vorlegen.

Sofern ein Ausgangsstoff weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben ist, kann die Übereinstimmung mit der Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden; in solchen Fällen muss der Antragsteller eine Kopie der Monografie vorlegen, wenn nötig zusammen mit der Validierung der in der Monografie enthaltenen Prüfverfahren und gegebenenfalls einer Übersetzung. Für Wirkstoffe ist der Nachweis zu erbringen, dass durch die Monografie eine angemessene Qualitätskontrolle gegeben ist.

2. **Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind**

2.1. *Ausgangsstoffe biologischer Herkunft*

Die Beschreibung muss in Form einer Monografie erfolgen.

Sofern möglich, muss die Impfstoffherstellung auf der Basis eines Saatgutsystems und von eingeführten Zellbänken erfolgen. Für die Herstellung immunologischer Tierarzneimittel, die aus Seren bestehen, sind die Herkunft, der allgemeine Gesundheitszustand und der immunologische Status der für die Herstellung verwendeten Tiere anzugeben; es sind festgelegte Ausgangsstoffe zu verwenden.

Herkunft und Entstehung von Ausgangsstoffen sind zu beschreiben und zu dokumentieren. Für gentechnisch manipulierte Ausgangsstoffe müssen diese Angaben Einzelheiten enthalten, wie die Beschreibung der Ausgangszellen oder Stämme, den Aufbau des Expressionsvektors (Name, Herkunft, Funktion des Replikons, Promotionsenhancer und andere Regulatoren), Kontrolle der DNA-Sequenz oder effektiv eingefügten RNA, oligonukleotid Plasmidvektorsequenzen in Zellen, zur Kotransfektion verwendetes Plasmid, hinzugefügte oder entnommene Gene, biologische Eigenschaften des fertigen Aufbaus und der exprimierten Gene, Vervielfältigungszahl und genetische Stabilität.

Saatgut, einschließlich Zellbänken und Rohserum für die Antiserumherstellung, sind zum Nachweis ihrer Identität und auf Fremdstoffe zu testen.

Angaben sind zu allen Stoffen biologischer Herkunft zu machen, die in einer der Herstellungsstufen verwendet werden. Die Informationen müssen folgende Angaben enthalten:

- Einzelheiten über die Herkunft der Stoffe;
- Einzelheiten über jedes angewandte Verarbeitungs-, Reinigungs- und Inaktivierungsverfahren unter Angabe von Daten über die Validierung dieser Prozess- und In-Prozesskontrollen;
- Einzelheiten zu allen Kontaminationsversuchen, die an jeder Charge des Stoffs durchgeführt wurden.

Wird das Vorhandensein von Fremdstoffen nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material zu beseitigen oder in wenigen Ausnahmen und nur unter der Bedingung zu verwenden, dass durch die weitere Verarbeitung des Erzeugnisses ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; die Beseitigung und/oder Inaktivierung solcher Fremdstoffe sind nachzuweisen.

Werden Zellbänke verwendet, muss nachgewiesen werden, dass die Zellmerkmale bis zu dem höchsten für die Produktion gewählten Passagewert unverändert geblieben sind.

Für lebende abgeschwächte Impfstoffe ist der Nachweis der Stabilität der Abschwächungsmerkmale des Saatguts zu erbringen.

Sofern erforderlich, sind Proben der biologischen Ausgangsstoffe oder der in den Testverfahren verwendeten Reagentien vorzulegen, so dass die zuständige Behörde Kontrolltests durchführen lassen kann.

2.2. *Ausgangsstoffe nicht-biologischer Herkunft*

Die Beschreibung muss in Form einer Monografie unter folgenden Titeln erfolgen:

- der Name des Ausgangsstoffs, der den Anforderungen von Abschnitt A Punkt 2 entspricht, ist durch handelsübliche oder wissenschaftliche Synonyme zu ergänzen;
- die Beschreibung des Ausgangsstoffs, in ähnlicher Form abgefasst wie eine Beschreibung im Europäischen Arzneibuch;
- der Funktion des Ausgangsstoffs;
- Identifizierungsmethoden;
- die Reinheit ist in Relation zur Gesamtheit der vorhersehbaren Verunreinigungen zu beschreiben, insbesondere Verunreinigungen mit möglicherweise schädlicher Wirkung sowie gegebenenfalls solcher, die sich in Anbetracht der Stoffkombination, auf die sich der Antrag bezieht, nachteilig auf die Haltbarkeit des Arzneimittels auswirken oder die Analyseergebnisse verfälschen können. Eine kurze Beschreibung der Versuche ist vorzulegen, mit denen die Reinheit jeder Charge der Ausgangsstoffe festgestellt wird;
- etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung des Ausgangsmaterials und gegebenenfalls dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

D. SPEZIELLE MASSNAHMEN ZUR VERHÜTUNG DER ÜBERTRAGUNG SPONGIFORMER ENZEPHALOPATHIEN TIERISCHEN URSPRUNGS

Der Antragsteller muss nachweisen, dass das Tierarzneimittel in Einklang mit den von der Kommission in Band VII der „Regelung der Arzneimittel der Europäischen Gemeinschaft“ veröffentlichten Hinweisen über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Tierarzneimittel hergestellt wurde.

E. KONTROLLEN WÄHREND DER HERSTELLUNG

1. Die Angaben und Unterlagen, die einem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben i) und j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, müssen Angaben zu den Kontrolltests enthalten, die am Zwischenprodukt durchgeführt wurden, um die Konstanz des Herstellungsverfahrens und die gleich bleibende Qualität des Fertigerzeugnisses festzustellen.

2. Für inaktivierte oder entgiftete Impfstoffe sind Inaktivierung oder Entgiftung bei jedem Produktionslauf sofort nach dem Inaktivierungs- oder Entgiftungsvorgang zu testen.

F. KONTROLLEN AM FERTIGERZEUGNIS

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben i) und j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, müssen Angaben zu den Kontrolltests am Fertigerzeugnis enthalten. Sofern Testverfahren und Grenzwerte angewandt werden, die nicht in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder andernfalls in dem einzelstaatlichen Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführt sind, muss, wenn geeignete Monografien vorliegen, der Nachweis erbracht werden, dass das Fertigerzeugnis den Qualitätsanforderungen jenes Arzneibuchs für die betreffende pharmazeutische Form entsprechen würde, wenn es im Einklang mit diesen Monografien getestet würde. In dem Antrag auf Zulassung sind die Versuche anzugeben, die routinemäßig an repräsentativen Proben jeder Charge des Fertigerzeugnisses durchgeführt werden. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Versuche ist anzugeben. Freigabegrenzen sind anzugeben.

1. Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses

Bestimmte allgemeine Versuche sind auch am Fertigerzeugnis durchzuführen, selbst wenn sie während des Herstellungsvorgangs bereits erfolgt sind.

Diese Versuche erstrecken sich gegebenenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsmassen und der maximalen Abweichungen, auf mechanische, physikalische, chemische oder mikrobiologische Versuche, physikalische Merkmale wie Dichte, PH-Wert, Refraktionsindex usw. Für jedes dieser Merkmale müssen Spezifikationen mit geeigneten Sicherheitskoeffizienten in jedem einzelnen Fall vom Antragsteller aufgestellt werden.

2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe

Für alle Versuche muss die Beschreibung der Analyseverfahren am Fertigerzeugnis so genau sein, dass sie problemlos wiederholt werden können.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität des bzw. der Wirkstoffe ist entweder an einer repräsentativen Probe der Produktionscharge oder an einer Reihe individuell analysierter Dosierungseinheiten durchzuführen.

Erforderlichenfalls ist auch ein spezifischer Versuch zu Identifikationszwecken durchzuführen.

In bestimmten Ausnahmefällen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in geringen Mengen vorhandener Wirkstoffe schwierige Prüfungen erforderlich machen würde, die sich kaum bei jeder einzelnen Herstellungsscharge durchführen lassen, ist es zulässig, dass ein oder mehrere Wirkstoffe im Fertigerzeugnis nicht bestimmt werden; dies jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, dass diese Bestimmungen am Zwischenerzeugnis möglichst am Ende des Herstellungsvorgangs durchgeführt werden. Diese Ausnahme darf nicht auf die Charakterisierung der betreffenden Stoffe ausgedehnt werden. Diese vereinfachte Methode wird durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht nachzuprüfen, ob das immunologische Tierarzneimittel nach dem Inverkehrbringen mit seiner Zusammensetzung im Einklang ist.

3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung von Adjuvantien

Soweit Testverfahren zur Verfügung stehen, sind Menge und Art des Adjuvans und seiner Bestandteile am Fertigerzeugnis nachzuprüfen.

4. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs

Soweit erforderlich, sind an den Hilfsstoffen zumindest Identifizierungsversuche durchzuführen.

Die für den Identitätsnachweis der färbenden Stoffe vorgeschlagene Methode soll es ermöglichen nachzuprüfen, ob diese Stoffe gemäß der Richtlinie 78/25/EWG zulässig sind.

Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel und die Bestimmung des oberen Grenzwerts für alle anderen Bestandteile des Hilfsstoffs, die eine ungünstige Wirkung auf die physiologischen Funktionen haben könnten, zwingend vorgeschrieben.

5. Unbedenklichkeitsversuche

Neben den Ergebnissen der gemäß Teil 7 dieses Anhangs vorgelegten Versuche sind auch Angaben über Unbedenklichkeitsversuche zu machen. Diese Versuche sollen vorzugsweise Überdosierungsversuche sein, die mindestens an einer der empfindlichsten Zielarten und zumindest auf dem empfohlenen Verabreichungsweg mit dem größten Risiko durchgeführt werden.

6. Sterilitäts- und Reinheitsversuche

Angemessene Versuche zum Nachweis der Abwesenheit von Kontamination durch Fremd- oder sonstige Stoffe sind entsprechend der Art des immunologischen Tierarzneimittels, der Zubereitungsmethode und der Herstellungsbedingungen durchzuführen.

7. Inaktivierung

Sofern zutreffend, ist ein Versuch zur Prüfung der Inaktivierung am Erzeugnis in dem endgültigen Behältnis durchzuführen.

8. Feuchtigkeitsrückstände

Jede Charge eines lyophilen Erzeugnisses ist auf Feuchtigkeitsrückstände zu testen.

9. Gleich bleibende Qualität

Um sicherzustellen, dass die Wirksamkeit des Erzeugnisses bei jeder neuen Charge reproduzierbar ist und zum Nachweis der Übereinstimmung mit den Spezifikationen müssen Potenzierungsversuche auf der Grundlage von In-vitro- oder In-vivo-Methoden, einschließlich geeigneter Referenzmaterialien, sofern vorhanden, an jedem Endbulk oder jeder Charge des Fertigerzeugnisses bei angemessenen Sicherheitskoeffizienten durchgeführt werden; unter besonderen Bedingungen können Potenzierungsversuche in einem Zwischenstadium, möglichst am Ende des Herstellungsvorgangs, durchgeführt werden.

G. HALTBARKEITSVERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben f) und i) beizufügen sind, müssen im Einklang mit den folgenden Anforderungen sein.

Zu beschreiben sind die Versuche, die durchgeführt wurden, um die vom Hersteller vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer zu stützen. Bei diesen Tests handelt es sich immer um Realzeitversuche; sie sind an einer ausreichenden Anzahl von Chargen durchzuführen, die im Einklang mit dem beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, sowie an Erzeugnissen, die im endgültigen Behältnis gelagert sind; diese Tests umfassen biologische und physikalisch-chemische Haltbarkeitsversuche.

Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter allen vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen.

Bei Fütterungsarzneimitteln müssen die Angaben bezüglich der Haltbarkeit auch für die verschiedenen Stadien des Mischvorgangs bei Einhaltung der empfohlenen Anweisungen gemacht werden.

Sofern vor der Verabreichung eine Rekonstituierung des Fertigerzeugnisses vorgenommen werden muss, sind Einzelheiten der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das entsprechend den Anweisungen rekonstituierte Erzeugnis erforderlich. Daten zur Untermauerung der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte Erzeugnis sind vorzulegen.

TEIL 7**Unbedenklichkeitsversuche****A. EINLEITUNG**

1. Unbedenklichkeitsversuche müssen die potenziellen Risiken des immunologischen Arzneimittels aufzeigen, die für Tiere unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können; diese sind in Relation zu dem potenziellen Nutzen des Erzeugnisses zu bewerten.

Sofern immunologische Tierarzneimittel aus lebenden Organismen bestehen, insbesondere solchen, die von geimpften Tieren ausgeschieden werden können, ist das potenzielle Risiko für ungeimpfte Tiere derselben oder jeder anderen potenziell exponierten Tierart zu bewerten.

2. Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, müssen im Einklang mit den im folgenden Abschnitt B enthaltenen Anforderungen sein.
3. Die Mitgliedstaaten müssen dafür Sorge tragen, dass die Laborversuche im Einklang mit den Grundsätzen der guten Laborpraxis gemäß den Richtlinien 87/18/EWG und 88/320/EWG durchgeführt werden.

B. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

1. Die Unbedenklichkeitsversuche sind an den Zielarten durchzuführen.
2. Die anzuwendende Dosis ist die für die Anwendung zu empfehlende Erzeugnismenge mit höchstem Titer oder höchster Potenzierung, für die der Antrag vorgelegt wurde.
3. Die für die Unbedenklichkeitsversuche verwendeten Proben müssen von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem im Antrag auf Zulassung beschriebenen Verfahren hergestellt sind.

C. LABORVERSUCHE**1. Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Dosis**

Das immunologische Tierarzneimittel muss in der empfohlenen Dosis und auf jedem der empfohlenen Verabreichungswege an Tiere jeder Art und Kategorie verabreicht werden, für die es bestimmt ist, einschließlich Tieren im Mindestverabreichungsalter. Die Tiere sind auf Symptome systemischer und lokaler Reaktionen zu beobachten und zu untersuchen. Gegebenenfalls müssen diese Versuche detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen. Sonstige objektive Kriterien wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen sind anzugeben.

Die Tiere sind solange zu beobachten und zu untersuchen, bis keine weiteren Reaktionen mehr zu erwarten sind, jedoch muss in jedem Fall der Beobachtungs- und Untersuchungszeitraum mindestens 14 Tage nach der letzten Verabreichung betragen.

2. Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Überdosis

Eine Überdosis des immunologischen Tierarzneimittels ist auf jedem Verabreichungsweg an Tiere der empfindlichsten Kategorien der Zielarten zu verabreichen. Die Tiere sind auf Symptome systemischer und lokaler Reaktionen zu beobachten und zu untersuchen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen sind anzugeben.

Die Tiere sind über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen nach der letzten Verabreichung zu beobachten und zu untersuchen.

3. Unbedenklichkeit der wiederholten Verabreichung einer einzigen Dosis

Wiederholte Verabreichung einer einzigen Dosis kann erforderlich sein, um schädliche Wirkungen solch einer Verabreichung aufzuzeigen. Diese Versuche sind an den empfindlichsten Kategorien der Zielarten bei Anwendung des empfohlenen Verabreichungsweges durchzuführen.

Die Tiere sind über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen nach der letzten Verabreichung auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu untersuchen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind aufzuzeichnen.

4. Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit

Die Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit ist zu erwägen, wenn Daten darauf hinweisen, dass die Ausgangsstoffe des Erzeugnisses ein potenzieller Risikofaktor sein können. Die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und nicht trächtigen sowie trächtigen weiblichen Tieren ist mit der empfohlenen Dosierung und bei Anwendung der empfohlenen Verabreichungswege zu untersuchen. Außerdem sind schädliche Auswirkungen auf die Nachkommenschaft sowie Teratogenität und Aborte induzierende Wirkungen zu untersuchen.

Diese Untersuchungen können im Rahmen der im obigen Punkt 1 beschriebenen Unbedenklichkeitsversuche durchgeführt werden.

5. Untersuchung immunologischer Funktionen

Sofern das immunologische Tierarzneimittel negative Auswirkung auf die Immunreaktion des geimpften Tieres oder seiner Nachkommenschaft haben könnte, sind angemessene Versuche über die immunologischen Funktionen durchzuführen.

6. Besondere Anforderungen an lebende Vakzine**6.1. Übertragung des Vakzin Stammes**

Die Übertragung des Vakzin Stammes 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 Ausweitung auf Nichtzielarten zu untersuchen, die für lebende Vakzin Stämme möglicherweise hochgradig empfänglich sind.

6.2. *Verbreitung im geimpften Tier*

Fäkalien, Urin, Milch, Eier, orale, nasale oder sonstige Sekretionen sind auf Anwesenheit des Organismus zu testen. Weitere Untersuchungen der Verbreitung des Vakzinstamms im Tierkörper können bei besonderer Beachtung der Prädilektionsstellen für die Replikation des Organismus erforderlich sein. Bei lebenden Vakzinen gegen wohl bekannte Tierkrankheiten für zur Lebensmittelherstellung genutzte Tieren müssen diese Untersuchungen durchgeführt werden.

6.3. *Virulenzreversion abgeschwächter Vakzine*

Die Virulenzreversion ist mit Passage-Material zu untersuchen, das zwischen dem Stammsaatgut und dem Fertigerzeugnis am wenigsten abgeschwächt ist. Die erste Impfung ist über den empfohlenen Verabreichungsweg vorzunehmen, der am wahrscheinlichsten zur Virulenzreversion führt. Es sind mindestens fünf Passagenreihen an Tieren der Zielarten vorzunehmen. Sofern dies wegen unzureichender Replikation des Organismus technisch unmöglich ist, sind so viele Passagen wie möglich an der Zielart durchzuführen. Sofern erforderlich kann zwischen zwei Passagen in vivo eine Ausbreitung des Organismus in vitro durchgeführt werden. Die Passagen sind unter Anwendung des Verabreichungsweges durchzuführen, der am wahrscheinlichsten zur Wiederherstellung der Virulenz führt.

6.4. *Biologische Eigenschaften des Vakzinstammes*

Weitere Versuche können erforderlich sein, um kongenitale biologische Eigenschaften des Vakzinstammes (z. B. Neurotropismus) zu bestimmen.

6.5. *Rekombination oder genomisches Reassortiment*

Die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination oder eines genomischen Sortiments mit Feld- oder sonstigen Stämmen ist zu erörtern.

7. **Rückstandsversuche**

Für immunologische Tierarzneimittel ist es normalerweise nicht erforderlich, Rückstandsversuche durchzuführen. Sofern jedoch Adjuvantien und/oder Konservierungsmittel bei der Herstellung des immunologischen Tierarzneimittels verwendet werden, sollte die Möglichkeit des Verbleibens von Rückständen in Lebensmitteln geprüft werden. Falls erforderlich, sind die Auswirkungen solcher Rückstände zu untersuchen. Außerdem kann bei lebenden Vakzinen gegen Tierkrankheiten zusätzlich zu den im obigen Punkt 6.2 beschriebenen Versuchen die Bestimmung von Rückständen an der Injektionsstelle erforderlich sein.

Es ist eine Wartezeit vorzuschlagen, und deren Angemessenheit ist in Relation zu allen durchgeführten Rückstandsversuchen zu erörtern.

8. **Wechselwirkungen**

Alle bekannten Wechselwirkungen mit anderen Erzeugnissen sind anzugeben.

D. FELDVERSUCHE

Von begründeten Ausnahmen abgesehen sind die Ergebnisse der Laborversuche durch flankierende Daten aus Feldversuchen zu ergänzen.

E. ÖKOTOXIZITÄT

Zweck der Ökotoxizitätsprüfung mit einem immunologischen Tierarzneimittel ist die Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Erzeugnisses für die Umwelt ergeben können, und die Feststellung gegebenenfalls erforderlicher Vorsichtsmaßnahmen zur Herabsetzung solcher Risiken.

Eine Ökotoxizitätsprüfung ist für jeden Antrag auf Zulassung eines immunologischen Tierarzneimittels außer für Anträge gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und Artikel 13 Absatz 1 zwingend vorgeschrieben.

Die Prüfung erfolgt normalerweise in zwei Phasen.

In der ersten Phase muss der Versuchsleiter den potenziellen Grad der Exposition des Erzeugnisses oder seiner Wirkstoffe oder relevanter Metaboliten an die Umwelt feststellen, und zwar unter Berücksichtigung:

— der Zielarten und der vorgeschlagenen Anwendungsschemata (z. B. Massen- oder Einzelmedikation beim Tier);

- der Verabreichungsart, insbesondere des wahrscheinlichen Ausmaßes eines direkten Eintritts des Erzeugnisses in Umweltsysteme;
- der möglichen Ausscheidung des Erzeugnisses, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere; Persistenz in solchen Ausscheidungen;
- Beseitigung von ungenutzten Erzeugnissen oder Abfall.

Sofern die Schlussfolgerungen der ersten Phase auf eine potenzielle Umweltexposition des Erzeugnisses hindeuten, muss der Antragsteller in einer zweiten Phase eine Prüfung der potenziellen Ökotoxizität des Erzeugnisses vornehmen. Dabei sind der Grad und die Dauer der Exposition des Erzeugnisses an die Umwelt und die Angaben über die physikalischen/chemischen, pharmakologischen und/oder toxikologischen Eigenschaften der Verbindung zu berücksichtigen, die durch die sonstigen gemäß dieser Richtlinie erforderlichen Versuche und Prüfungen ermittelt wurden. Erforderlichenfalls sind weitere Untersuchungen über die Auswirkungen des Erzeugnisses (Boden, Wasser, Luft, aquatische Systeme, Nicht-Zielorganismen) durchzuführen.

Diese zusätzlichen Untersuchungen sind in Bezug auf das immunologische Tierarzneimittel und/oder die Wirkstoffe und/oder gegebenenfalls die ausgeschiedenen Metaboliten im Einklang mit den Protokollen im Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG oder, wenn ein Endpunkt nicht davon angemessen abgedeckt ist, mit international anerkannten Protokollen durchzuführen. Die Anzahl und Arten der Versuche sowie die Kriterien ihrer Bewertung sind abhängig vom Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung.

TEIL 8

Wirksamkeitsversuche

A. EINLEITUNG

1. Zweck der in diesem Teil beschriebenen Versuche ist der Nachweis oder die Bestätigung der Wirksamkeit des immunologischen Tierarzneimittels. Alle vom Antragsteller in Bezug auf die Eigenschaften, die Wirkungen und die Anwendung des Erzeugnisses gemachten Behauptungen sind durch die im Antrag auf Zulassung enthaltenen Ergebnisse aus spezifischen Versuchen vollständig zu stützen.
2. Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und Artikel 13 Absatz 1 beizufügen sind, müssen im Einklang mit den folgenden Bestimmungen sein.
3. Alle veterinärklinischen Prüfungen sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Versuchsprotokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Aufsicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während der gesamten Prüfung in vollem Umfang zu berücksichtigen.

Es werden vorher festgelegte, schriftlich niedergelegte systematische Verfahren für Organisation, Durchführung, Datenerfassung, Dokumentation und Kontrolle der klinischen Prüfungen gefordert.

4. Vor Beginn eines Versuchs ist die in voller Kenntnis der Sachlage eingeholte Zustimmung des Eigentümers der Versuchstiere erforderlich und zu dokumentieren. Insbesondere muss der Tiereigentümer schriftlich über die Folgen einer Teilnahme an den Prüfungen im Hinblick auf die anschließende Beseitigung behandelter Tiere oder die Herstellung von Lebensmitteln aus behandelten Tieren informiert werden. Eine vom Tiereigentümer gegegenzeichnete und datierte Kopie dieser Mitteilung ist den Prüfunterlagen beizufügen.
5. Außer bei Blindversuchen gelten die Bestimmungen der Artikel 58, 59 und 60 in Analogie zur Etikettierung von Formulierungen, die zur Anwendung bei veterinärklinischen Prüfungen bestimmt sind. In jedem Fall ist der Hinweis „Nur für veterinärklinische Prüfungen“ deutlich sichtbar und gut lesbar auf dem Etikett anzubringen.

B. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

1. Die Wahl der Vakzinstämmen ist anhand von epizootologischen Daten zu begründen.
2. Im Laboratorium durchgeführte Wirksamkeitsversuche müssen kontrollierte Versuche sein, die auch unbehandelte Kontrolltiere einbeziehen.

Generell müssen diese Versuche durch unter Feldbedingungen durchgeführte Versuche unter Einbeziehung unbehandelter Kontrolltiere abgestützt werden.

Alle Versuche sind so genau zu beschreiben, dass sie in Kontrollversuchen, die auf Anforderung der zuständigen Behörden durchgeführt werden, reproduzierbar sind. Der Versuchsleiter muss die Validität aller angewandten Verfahren nachweisen. Sämtliche Ergebnisse sind so genau wie möglich anzugeben.

Alle erzielten Ergebnisse, ob günstig oder ungünstig, sind vorzulegen.

3. Die Wirksamkeit eines immunologischen Tierarzneimittels ist für jede Kategorie jeder für die Impfung empfohlenen Zielart nachzuweisen, und zwar auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und bei Anwendung des vorgeschlagenen Verabreichungsschemas. Der Einfluss passiv erworbener und durch das Muttertier übertragener Antikörper auf die Wirksamkeit eines Vakzins sind angemessen zu bewerten. Alle Behauptungen in Bezug auf das Einsetzen und die Dauer der Schutzwirkung sind durch Versuchsdaten zu stützen.
4. Die Wirksamkeit jedes Bestandteils multivalenter und kombinierter immunologischer Tierarzneimittel ist nachzuweisen. Sofern das Erzeugnis zur Verabreichung in Kombination oder gleichzeitig mit einem anderen Tierarzneimittel empfohlen wird, ist deren Kompatibilität nachzuweisen.
5. Ist das Erzeugnis Teil eines vom Antragsteller empfohlenen Impfschemas, ist die Anfangs- oder Boosterwirkung oder der Beitrag des Erzeugnisses zur Wirksamkeit des gesamten Impfschemas nachzuweisen.
6. Die anzuwendende Dosis ist die zur Anwendung empfohlene Menge des Erzeugnisses, mit dem geringsten Titer bzw. der geringsten Potenzierung, für die der Antrag gestellt wurde.
7. Die für die Wirksamkeitsversuche verwendeten Muster sind einer Charge bzw. Chargen zu entnehmen, die im Einklang mit dem im Antrag auf Zulassung beschriebenen Verfahren hergestellt sind.
8. Für diagnostische immunologische Tierarzneimittel, die am Tier verwendet werden, muss der Antragsteller angeben, wie Reaktionen auf das Erzeugnis zu interpretieren sind.

C. LABORVERSUCHE

1. Grundsätzlich muss der Nachweis der Wirksamkeit unter kontrollierten Laborbedingungen durch Provokation nach Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an das Zieltier unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen erfolgen. Soweit möglich, müssen die Provokationsbedingungen die natürlichen Infektionsbedingungen simulieren, z. B. in Bezug auf die Menge der Provokationsbedingungen und den Weg, auf dem die Provokationsdosis verabreicht wird.
2. Der Immunmechanismus (zellständige/humorale, lokale/allgemeine Immunglobulinklassen), der nach der Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an Zieltiere auf dem empfohlenen Verabreichungsweg einsetzt, ist, wenn möglich, zu spezifizieren und dokumentieren.

D. FELDVERSUCHE

1. Von begründeten Ausnahmen abgesehen sind die Ergebnisse der Laborversuche durch Daten aus Feldversuchen zu ergänzen.
2. Soweit die Wirksamkeit durch Laborversuche nicht abgestützt werden kann, ist die alleinige Durchführung von Feldversuchen annehmbar.

TEIL 9

Angaben und Unterlagen über Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsversuche mit immunologischen Tierarzneimitteln

A. EINLEITUNG

Wie bei allen wissenschaftlichen Arbeiten müssen die Unterlagen über die Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsversuche eine Einleitung enthalten, in der das Thema abgegrenzt und die Versuche genannt werden, die im Einklang mit den Teilen 7 und 8 durchgeführt wurden, sowie eine Zusammenfassung mit Verweisen auf Fachliteratur. Wird einer bzw. eine von den in den Teilen 7 und 8 genannten Versuchen oder Prüfungen fortgelassen, so ist dies anzugeben und zu begründen.

B. LABORVERSUCHE

Für alle Versuche ist Folgendes vorzulegen:

1. eine Zusammenfassung;
2. der Name der Versuchsanstalt;

3. ein ausführliches Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden, Geräte und Materialien, Einzelheiten wie Tierart, Gattung oder Stamm, Tierkategorien, Herkunft, Bezeichnung und Anzahl, Tierhaltungs- 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 der angewandten statistischen Methoden;
4. bei Kontrolltieren ist anzugeben, ob sie ein Placebo bzw. keine Behandlung erhalten haben;
5. alle allgemeinen und einzelnen Beobachtungen und erzielten Ergebnisse (mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen), und zwar sowohl günstige als auch ungünstige. Die Angaben sind so ausführlich zu machen, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können. Rohdaten sind in Tabellenform vorzulegen. Zur Erläuterung und Illustration können den Ergebnissen Vervielfältigungen von Protokollen, fotomikrografische Unterlagen usw. beigelegt werden;
6. Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;
7. die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen ausgeschieden werden, und entsprechende Begründung;
8. eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert, und Varianz der Daten;
9. Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;
10. alle Einzelheiten in Bezug auf Arzneimittel (anderer Art als das Testpräparat), deren Verabreichung im Verlauf des Versuchs erforderlich war;
11. eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Erzeugnisses.

C. FELDVERSUCHE

Die Angaben zu den Feldversuchen müssen so ausführlich sein, dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Sie müssen Folgendes enthalten:

1. eine Zusammenfassung;
2. Name, Anschrift, Funktion und Qualifikationen des verantwortlichen Versuchsleiter;
3. Ort und Zeitpunkt der Verabreichung, Name und Anschrift des Tiereigentümers;
4. Einzelheiten des Versuchsprotokolls mit einer Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien, Angaben wie der Verabreichungsweg, das Verabreichungsschema, die Dosis, die Tierkategorien, der Beobachtungszeitraum, die serologische Reaktion und sonstige an den Tieren nach der Verabreichung vorgenommene Untersuchungen;
5. bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo oder keine Behandlung erhalten haben;
6. Identifizierung der behandelten und der Kontrolltiere, wie (fallweise kollektiv oder individuell) Art, Gattung oder Stamm, Alter, Gewicht, Geschlecht, physiologischer Status;
7. eine kurze Beschreibung der Zucht- und Fütterungsmethoden unter Angabe von Art und Menge jedes einzelnen Fütterungszusatzes;
8. alle Angaben über Beobachtungen, Leistungen und Ergebnisse (Durchschnittswerte und Standardabweichungen); individuelle Daten sind anzugeben, wenn Versuche und Messungen an Einzeltieren vorgenommen wurden;
9. alle Beobachtungen und Ergebnisse von Untersuchungen, ob günstig oder ungünstig, bei vollständiger Angabe der Beobachtungen und Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsversuche, die zur Bewertung des Erzeugnisses erforderlich sind; die Methoden müssen spezifiziert und die Signifikanz aller Ergebnisschwankungen erläutert werden;
10. Auswirkungen auf die Nutzleistung des Tieres (z. B. Eier- und Milchproduktion, Fortpflanzungsfähigkeit);
11. die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen ausgeschieden wurden, mit entsprechender Begründung;
12. Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;
13. Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;

14. alle Einzelheiten in Bezug auf Arzneimittel (anderer Art als das Testpräparat), die entweder vor oder gleichzeitig mit dem Testpräparat oder während des Beobachtungszeitraums verabreicht wurden; genaue Angaben der beobachteten Wechselwirkungen;
15. eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Erzeugnisses.

D. ALLGEMEINE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Allgemeine Schlussfolgerungen sind zu allen im Einklang mit den Teilen 7 und 8 durchgeführten Versuchen und Prüfungen erforderlich. Sie müssen eine objektive Erörterung mit einer daraus resultierenden Schlussfolgerung in Bezug auf die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des immunologischen Tierarzneimittels enthalten.

E. QUELLENANGABEN

Alle in der Zusammenfassung gemäß Abschnitt A genannten Quellenangaben sind im Einzelnen aufzulisten.

ANHANG II

TEIL A

**Aufgehobene Richtlinien mit ihren nachfolgenden Änderungen
(gemäß Artikel 96)**

Richtlinie 81/851/EWG des Rates (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 1)
 Richtlinie 90/676/EWG des Rates (ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 15)
 Richtlinie 90/677/EWG des Rates (ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 26)
 Richtlinie 92/74/EWG des Rates (ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 12)
 Richtlinie 93/40/EWG des Rates (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 31)
 Richtlinie 2000/37/EG der Kommission (ABl. L 139 vom 10.6.2000, S. 25)

Richtlinie 81/852/EWG des Rates (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 16)
 Richtlinie 87/20/EWG des Rates (ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 34)
 Richtlinie 92/18/EWG des Rates (ABl. L 97 vom 10.4.1992, S. 1)
 Richtlinie 93/40/EWG des Rates
 Richtlinie 1999/104/EG der Kommission (ABl. L 3 vom 6.1.2000, S. 18)

TEIL B

**Fristen für die Umsetzung in innerstaatliches Recht
(gemäß Artikel 96)**

Richtlinie	Umsetzungsfrist
Richtlinie 81/851/EWG	9. Oktober 1983
Richtlinie 81/852/EWG	9. Oktober 1983
Richtlinie 87/20/EWG	1. Juli 1987
Richtlinie 90/676/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 90/677/EWG	20. März 1993
Richtlinie 92/18/EWG	1. April 1993
Richtlinie 92/74/EWG	31. Dezember 1993
Richtlinie 93/40/EWG	1. Januar 1995
	1. Januar 1998 (Artikel 1 Absatz 7)
Richtlinie 1999/104/EG	1. Januar 2000
Richtlinie 2000/37/EG	5. Dezember 2001

ANHANG III

ENTSPRECHUNGSTABELLE

Vorliegende Richtlinie	Richtlinie 65/65/EWG	Richtlinie 81/851/EWG	Richtlinie 81/852/EWG	Richtlinie 90/677/EWG	Richtlinie 92/74/EWG
Art. 1 Nr. 1 und 2	Art. 1 Nr. 1 und 2	Art. 1 Abs. 1			
Art. 1 Nr. 3		Art. 1 Abs. 2 zweiter Gedankenstrich			
Art. 1 Nr. 4	Art. 1 Nr. 3	Art. 1 Abs. 1			
Art. 1 Nr. 5 und 6		Art. 1 Abs. 2 dritter und vierter Gedankenstrich.			
Art. 1 Nr. 7				Art. 1 Abs. 2	
Art. 1 Nr. 8					Art. 1
Art. 1 Nr. 9		Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 8			
Art. 1 Nr. 10 bis 16		Art. 42b Unterabs. 1			
Art. 1 Nr. 17		Art. 50a Abs. 1 Unterabs. 2			
Art. 1 Nr. 18		Art. 16 Abs. 1			
Art. 1 Nr. 19		Art. 18 Abs. 1 Fußnote			
Art. 2		Art. 2 Abs. 1			
Art. 3 Nr. 1 Unterabs. 1		Art. 2 Abs. 2 erster Gedankenstrich			
Art. 3 Nr. 1 Unterabs. 2		Art. 2 Abs. 3			
Art. 3 Nr. 2				Art. 1 Abs. 3	
Art. 3 Nr. 3 und 4	Art. 1 Nr. 4 und 5 und Art. 2 Abs. 3	Art. 1 Abs. 1			
Art. 3 Nr. 5		Art. 2 Abs. 2 dritter Gedankenstrich			
Art. 3 Nr. 6		Art. 1 Nr. 4			
Art. 4 Abs. 1				Art. 1 Abs. 4	
Art. 4 Abs. 2		Art. 3			
Art. 5		Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 1			

Vorliegende Richtlinie	Richtlinie 65/65/EWG	Richtlinie 81/851/EWG	Richtlinie 81/852/EWG	Richtlinie 90/677/EWG	Richtlinie 92/74/EWG
Art. 6		Art. 4 Abs. 2 Unterabs. 1			
Art. 7		Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 2			
Art. 8		Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 3			
Art. 9		Art. 4 Abs. 3 Unterabs. 1			
Art. 10 Abs. 1 und Abs. 2 Unterabs. 1 und 2		Art. 4 Abs. 4 Unterabs. 1 und 2			
Art. 10 Abs. 2 Unterabs. 3					Art. 2 Abs. 1 Unterabs. 2
Art. 11		Art. 4 Abs. 4 Unterabs. 3			
Art. 12 Abs. 1		Art. 5 Unterabs. 1			
Art. 12 Abs. 2		Art. 5 Unterabs. 2			
Art. 12 Abs. 3 Buchstaben a) bis i)		Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 1 bis 9	Art. 1 Unterabs. 1		
Art. 12 Abs. 3 Buchstabe j)		Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 10 Unterabs. 1			
Art. 12 Abs. 3 Buchstaben k) bis n)		Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 11 bis 14			
Art. 13 Abs. 1		Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 10 Unterabs. 2			
Art. 13 Abs. 2			Art. 1 Unterabs. 2		
Art. 14		Art. 5a			
Art. 15 Abs. 1		Art. 6			
Art. 15 Abs. 2 und 3		Art. 7			
Art. 16					Art. 6
Art. 17 Abs. 1					Art. 7 Abs. 1
Art. 17 Abs. 2					Art. 7 Abs. 3
Art. 17 Abs. 3					Art. 4 Unterabs. 2
Art. 18					Art. 8
Art. 19					Art. 9
Art. 20 Abs. 1					Art. 2 Abs. 3

Art. 20 Abs. 2					Art. 9
Art. 21		Art. 8			
Art. 22		Art. 8a			
Art. 23		Art. 9			
Art. 24		Art. 10			
Art. 25		Art. 5b			
Art. 26 Abs. 1 und 2		Art. 12			
Art. 26 Abs. 3		Art. 15 Abs. 2			
Art. 27 Abs. 1		Art. 14 Abs. 1 Unterabs. 1			
Art. 27 Abs. 2		Art. 14 Abs. 1 Unterabs. 2			
Art. 27 Abs. 3		Art. 14 Abs. 2			
Art. 27 Abs. 4 und 5		Art. 14 Abs. 3 und 4			
Art. 28		Art. 15 Abs. 1			
Art. 29		Art. 13			
Art. 30		Art. 11			
Art. 31 Abs. 1		Art. 16 Abs. 1			
Art. 31 Abs. 2		Art. 16 Abs. 2	Art. 2		
Art. 31 Abs. 3		Art. 16 Abs. 3			
Art. 32 Abs. 1		Art. 17 Abs. 3			
Art. 32 Abs. 2		Art. 17 Abs. 1			
Art. 32 Abs. 3		Art. 17 Abs. 2			
Art. 32 Abs. 4		Art. 17 Abs. 4			
Art. 33		Art. 18			
Art. 34		Art. 19			
Art. 35		Art. 20			
Art. 36		Art. 21			
Art. 37		Art. 22 Abs. 1			

Vorliegende Richtlinie	Richtlinie 65/65/EWG	Richtlinie 81/851/EWG	Richtlinie 81/852/EWG	Richtlinie 90/677/EWG	Richtlinie 92/74/EWG
Art. 38		Art. 22 Abs. 2, 3 und 4			
Art. 39		Art. 23			
Art. 40		Art. 23a			
Art. 41		Art. 23b			
Art. 42		Art. 23c			
Art. 43		Art. 22 Abs. 5			
Art. 44		Art. 24			
Art. 45		Art. 25			
Art. 46		Art. 26			
Art. 47		Art. 28 Abs. 1			
Art. 48		Art. 28 Abs. 2			
Art. 49		Art. 28 Abs. 3			
Art. 50		Art. 27			
Art. 51		Art. 27a			
Art. 52		Art. 29			
Art. 53		Art. 31			
Art. 54		Art. 32			
Art. 55 Abs. 1		Art. 30 Abs. 1 Unterabs. 1 und 2			
Art. 55 Abs. 2		Art. 30 Abs. 1 Unterabs. 3			
Art. 55 Abs. 3		Art. 30 Abs. 2			
Art. 56		Art. 33			
Art. 57					Art. 3
Art. 58 Abs. 1 bis 3		Art. 43			
Art. 58 Abs. 4		Art. 47			
Art. 59 Abs. 1		Art. 44			
Art. 59 Abs. 2		Art. 45			

Art. 59 Abs. 3		Art. 47			
Art. 60		Art. 46			
Art. 61 Abs. 1		Art. 48 Unterabs. 1			
Art. 61 Abs. 2		Art. 48 Unterabs. 2			
Art. 61 Abs. 3		Art. 48 Unterabs. 3			
Art. 62		Art. 49 Unterabs. 1			
Art. 63		Art. 50			
Art. 64 Abs. 1					Art. 2 Abs. 2
Art. 64 Abs. 2					Art. 7 Abs. 2
Art. 65 Abs. 1		Art. 50a Abs. 1 Unterabs. 1 und 3			
Art. 65 Abs. 2, 3 und 4		Art. 50a Abs. 2, 3 und 4			
Art. 66		Art. 50b			
Art. 67		Art. 4 Abs. 3 Unterabs. 3			
Art. 68		Art. 1 Abs. 5			
Art. 69		Art. 50c			
Art. 70		Art. 4 Abs. 5			
Art. 71				Art. 4	
Art. 72		Art. 42e			
Art. 73		Art. 42a			
Art. 74		Art. 42c			
Art. 75		Art. 42d			
Art. 76		Art. 42f			
Art. 77 Abs. 1		Art. 42g			
Art. 77 Abs. 2		Art. 42b Unterabs. 2			
Art. 78		Art. 42h			
Art. 79		Art. 42i			
Art. 80 Abs. 1		Art. 34 Unterabs. 1 und 2			

Vorliegende Richtlinie	Richtlinie 65/65/EWG	Richtlinie 81/851/EWG	Richtlinie 81/852/EWG	Richtlinie 90/677/EWG	Richtlinie 92/74/EWG
Art. 80 Abs. 2				Art. 3 Abs. 1	
Art. 80 Abs. 3		Art. 34 Unterabs. 3			
Art. 81 Abs. 1		Art. 35			
Art. 81 Abs. 2				Art. 3 Abs. 2	
Art. 82				Art. 3 Abs. 3	
Art. 83		Art. 36			
Art. 84		Art. 37			
Art. 85		Art. 38			
Art. 86					Art. 4 Unterabs. 1
Art. 87		Art. 38a			
Art. 88			Art. 2a		
Art. 89		Art. 42j	Art. 2b		
Art. 90		Art. 39			
Art. 91		Art. 42			
Art. 92					Art. 5
Art. 93		Art. 24a			
Art. 94		Art. 40, 41 und 49 Abs. 2			
Art. 95		Art. 4 Abs. 2 Unterabs. 2			
Art. 96	—	—	—	—	—
Art. 97	—	—	—	—	—
Art. 98	—	—	—	—	—
Anhang I			Anhang		
Anhang II	—	—	—	—	—
Anhang III	—	—	—	—	—