C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Unionskodex betreffend Humanarzneimittel

Legislative Entschließung des Europäischen Parlaments vom 10. April 2024 zu dem Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Unionskodexes für Humanarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/83/EG und der Richtlinie 2009/35/EG (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Ordentliches Gesetzgebungsverfahren: erste Lesung)

(C/2025/1328)

Das Europäische Parlament,

— unter Hinweis auf den Vorschlag der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat (COM(2023)0192),

— gestützt auf Artikel 294 Absatz 2 sowie Artikel 114 Absatz 1 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union, auf deren Grundlage ihm der Vorschlag der Kommission unterbreitet wurde (C9-0143/2023),

— gestützt auf Artikel 294 Absatz 3 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

— unter Hinweis auf die Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses vom 25. Oktober 2023 ([1]),

— nach Anhörung des Ausschusses der Regionen,

— gestützt auf Artikel 59 seiner Geschäftsordnung,

— unter Hinweis auf die Stellungnahme des Ausschusses für Industrie, Forschung und Energie,

— unter Hinweis auf das Schreiben des Rechtsausschusses,

— unter Hinweis auf den Bericht des Ausschusses für Umweltfragen, öffentliche Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (A9-0140/2024),

1. legt den folgenden Standpunkt in erster Lesung fest;

2. fordert die Kommission auf, es erneut zu befassen, falls sie ihren Vorschlag ersetzt, entscheidend ändert oder beabsichtigt, ihn entscheidend zu ändern;

3. beauftragt seine Präsidentin, den Standpunkt des Parlaments dem Rat und der Kommission sowie den nationalen Parlamenten zu übermitteln.

([1]) ABl. C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Standpunkt des Europäischen Parlaments festgelegt in erster Lesung am 10. April 2024 im Hinblick auf den Erlass der Richtlinie (EU) 2024/... des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Unionskodexes für Humanarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/83/EG und der Richtlinie 2009/35/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 Absatz 1 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses,

nach Stellungnahme des Ausschusses der Regionen,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Das allgemeine Arzneimittelrecht der Union wurde 1965 mit dem doppelten Ziel erlassen, die öffentliche Gesundheit zu schützen und den Binnenmarkt für Arzneimittel zu harmonisieren. Seither hat sich das Arzneimittelrecht erheblich weiterentwickelt, aber alle Überarbeitungen wurden von diesen übergeordneten Zielen geleitet. Die Rechtsvorschriften regeln die Erteilung von Zulassungen für alle Humanarzneimittel, indem sie die Bedingungen und Verfahren für den Markteintritt und den Verbleib auf dem Markt festlegen. Ein Grundprinzip ist, dass eine Zulassung nur für Arzneimittel erteilt wird, die nach einer Bewertung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen.

(2) Die jüngste umfassende Überarbeitung fand zwischen 2001 und 2004 statt, und anschließend wurden gezielte Überarbeitungen zur Überwachung nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) und zu gefälschten Arzneimitteln angenommen. In den fast 20 Jahren seit der letzten umfassenden Überarbeitung hat sich der Arzneimittelsektor verändert und seine Globalisierung ist sowohl in Bezug auf die Entwicklung als auch auf die Herstellung zunehmend fortgeschritten. Darüber hinaus haben sich Wissenschaft und Technologie rasch weiterentwickelt. Es gibt jedoch nach wie vor ~~medizinische Versorgungslücken~~***einen ungedeckten medizinischen Bedarf***, d. h. Krankheiten, für die es keine oder nur suboptimale ***oder sehr belastende Behandlungsmöglichkeiten gibt oder bei denen es nur für Teilgruppen der Patienten, die an der Krankheit leiden,*** Behandlungsmöglichkeiten gibt. Außerdem profitieren manche Patienten möglicherweise nicht von Innovationen, da Arzneimittel eventuell unerschwinglich sind oder in dem betreffenden Mitgliedstaat nicht in Verkehr gebracht werden. Darüber hinaus gibt es ein größeres Bewusstsein für die Umweltauswirkungen von Arzneimitteln. In jüngerer Zeit hat die COVID-19-Pandemie den Rahmen auf die Probe gestellt. **[Abänd. 1]**

(2a) Mit dieser Richtlinie sollte zur Umsetzung des Konzepts „Eine Gesundheit" beigetragen werden, indem die nachgewiesene Wechselbeziehung zwischen der Gesundheit von Mensch, Tier und Ökosystemen sowie das Erfordernis hervorgehoben werden, diese drei Dimensionen bei der Bekämpfung von Gefahren für die öffentliche Gesundheit zu berücksichtigen. Die Belastung und Schädigung der Umwelt, einschließlich des Verlusts an biologischer Vielfalt, tragen zur Übertragung von Krankheiten zwischen Mensch und Tier sowie zur krankheitsbedingten Belastung von Mensch und Tier bei. Darüber hinaus beeinträchtigt die Verschmutzung durch pharmazeutische Wirkstoffe die Qualität von Gewässern und Ökosystemen und stellt weltweit eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar. **[Abänd. 2]**

(3) Diese Überarbeitung erfolgt im Rahmen der Umsetzung der Arzneimittelstrategie für Europa und zielt darauf ab, Innovationen, insbesondere in Bezug auf ~~medizinische Versorgungslücken~~***einen ungedeckten medizinischen Bedarf***, zu fördern und gleichzeitig den regulierungsbedingten Aufwand und die Umweltauswirkungen von Arzneimitteln zu verringern, ***ein attraktives Umfeld für die Erforschung, Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln in der Union zu schaffen,*** den Zugang von Patienten zu innovativen und etablierten Arzneimitteln ***und deren Erschwinglichkeit*** unter besonderer Berücksichtigung der Verbesserung der Versorgungssicherheit und der Verringerung des Risikos von Engpässen und unter Berücksichtigung der Herausforderungen der kleineren Märkte der Union sicherzustellen und ein ausgewogenes und wettbewerbsorientiertes System zu schaffen, in dem Arzneimittel für die Gesundheitssysteme ***und die Patienten*** erschwinglich bleiben und gleichzeitig Innovationen belohnt werden. **[Abänd. 3]**

(3a) Parallel zu dieser Überarbeitung sollte die Union das europäische pharmazeutische Ökosystem stärken, um die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel zu beschleunigen und Innovationen zu fördern, indem sie öffentlich-private Partnerschaften eingeht und die Zahl der Universitätskliniken, Exzellenzzentren und Biocluster erhöht. **[Abänd. 4]**

(3b) Eine Reihe von Programmen der Union kann zur Finanzierung von pharmazeutischen Forschungsprojekten genutzt werden, z. B. Horizont Europa, InvestEU, EU4Health, die Kohäsionspolitik und das Programm „Digitales Europa". Die Union sollte in ihrer Forschungsagenda auch die Beteiligung an der grenzüberschreitenden Zusammenarbeit priorisieren, damit die länderübergreifende Forschung den Erfordernissen der öffentlichen Gesundheit gerecht werden kann. **[Abänd. 5]**

(4) Im Mittelpunkt dieser Überarbeitung stehen Bestimmungen, die für die Verwirklichung ihrer spezifischen Ziele relevant sind; daher deckt sie bis auf die Bestimmungen über gefälschte Arzneimittel, homöopathische ***Mittel*** und traditionelle pflanzliche Arzneimittel alle Bestimmungen ab. Aus Gründen der Klarheit ist es jedoch notwendig, die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([1]) durch eine neue Richtlinie zu ersetzen. Die Bestimmungen über gefälschte Arzneimittel, homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** und traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden daher in dieser Richtlinie beibehalten, ohne ihren Inhalt im Vergleich zu früheren Harmonisierungen zu ändern. Angesichts der Änderungen hinsichtlich der Governance der Agentur wird der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel jedoch durch eine Arbeitsgruppe ersetzt. **[Abänd. 6]**

(5) Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Zulassung, Herstellung, Überwachung, des Vertriebs oder der Anwendung von Arzneimitteln müssen in erster Linie einen wirksamen Schutz der öffentlichen Gesundheit gewährleisten. Diese Vorschriften sollten auch für alle Patienten in der Union den freien Verkehr von Arzneimitteln und den Abbau von Hemmnissen beim Handel mit Arzneimitteln gewährleisten.

(6) Im Regulierungsrahmen für die Anwendung von ~~Arzneimitteln~~***Humanarzneimitteln*** sollte auch den Bedürfnissen der Unternehmen im Arzneimittelsektor sowie dem Handel mit Arzneimitteln in der Union Rechnung getragen werden, ohne die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu gefährden. **[Abänd. 7]**

(7) Die EU und alle ihre Mitgliedstaaten sind als Vertragsparteien des Übereinkommens der Vereinten Nationen über die Rechte von Menschen mit Behinderungen im Rahmen ihrer Zuständigkeiten an die Bestimmungen des Übereinkommens gebunden. Dies schließt das Recht auf Zugang zu Informationen gemäß Artikel 21 und das Recht auf das erreichbare Höchstmaß an Gesundheit ohne Diskriminierung aufgrund einer Behinderung gemäß Artikel 25 ein.

(8) Mit dieser Überarbeitung wird der erreichte Stand der Harmonisierung beibehalten. Soweit erforderlich und angemessen, werden die verbleibenden Unterschiede weiter verringert, indem Vorschriften über die Überwachung und Kontrolle von Arzneimitteln sowie über die den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten im Hinblick auf die Einhaltung der rechtlichen Anforderungen obliegenden Rechte und Pflichten festgelegt werden. Angesichts der Erfahrungen mit der Anwendung des Arzneimittelrechts der Union und der Bewertung seines Funktionierens muss der Regulierungsrahmen an den wissenschaftlichen und technologischen Fortschritt, die derzeitigen Marktbedingungen und die wirtschaftlichen Gegebenheiten in der Union angepasst werden. Wissenschaftliche und technologische Entwicklungen führen zu Innovationen und zur Entwicklung von Arzneimitteln, auch in therapeutischen Bereichen, in denen ~~dies~~***es noch einen ungedeckten*** medizinischen ~~Versorgungslücken noch nicht geschlossen sind~~***Bedarf gibt***. Mit Blick auf die Nutzung dieser Entwicklungen sollte der Arzneimittelrahmen der Union angepasst werden, um wissenschaftlichen Entwicklungen, wie der Genomik, Rechnung zu tragen und Spitzenprodukte, wie z. B. personalisierte Arzneimittel, ***sowie neuartige Behandlungen*** und den technologischen Wandel, wie die Datenauswertung, digitale Instrumente und den Einsatz künstlicher Intelligenz, einzubeziehen. Diese Anpassungen tragen auch zur Wettbewerbsfähigkeit der Arzneimittelindustrie der Union bei. **[Abänd. 8]**

(8a) Diese Richtlinie sollte darauf abzielen, die offene strategische Autonomie der Union in Bezug auf ihre Ziele im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu stärken. Durch die Erhöhung der Zahl klinischer Studien in der EU und die Steigerung der lokalen Produktion pharmazeutischer Wirkstoffe würde ein widerstandsfähigeres und nachhaltigeres europäisches Gesundheitsökosystem unterstützt. **[Abänd. 9]**

(9) Arzneimittel für seltene Erkrankungen und Kinderarzneimittel sollten hinsichtlich ihrer Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, z. B. bezogen auf die Zulassungsverfahren, die Qualitäts- und Pharmakovigilanzanforderungen, denselben Bedingungen wie alle anderen Arzneimittel unterliegen. Angesichts ihrer einzigartigen Merkmale gelten jedoch auch besondere Anforderungen für diese Arzneimittel. Diese Anforderungen, die derzeit in gesonderten Rechtsvorschriften festgelegt sind, sollten in den allgemeinen Rechtsrahmen für Arzneimittel aufgenommen werden, um bei allen für diese Arzneimittel geltenden Maßnahmen für Klarheit und Kohärenz zu sorgen. Da einige Arzneimittel, die für die Anwendung bei Kindern zugelassen sind, von den Mitgliedstaaten zugelassen werden,

([1]) Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).

sollten besondere Bestimmungen in diese Richtlinie aufgenommen werden. ***Es sollten Anstrengungen unternommen werden, um Probleme anzugehen, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Kinder auftreten, z. B. dass pädiatrische klinische Studien nicht rechtzeitig durchgeführt und die für die Zulassung erforderlichen Daten nicht gewonnen werden können, was zu einer erheblichen Verzögerung der Zulassung bei Arzneimitteln für Kinder im Vergleich zu Arzneimitteln für Erwachsene führt.*** **[Abänd. 10]**

(10) Das System einer Richtlinie und einer Verordnung für das allgemeine Arzneimittelrecht sollte beibehalten werden, um eine Fragmentierung der nationalen Rechtsvorschriften über Humanarzneimittel zu vermeiden, da die Rechtsvorschriften auf einem System aus nationalen Zulassungen durch die Mitgliedstaaten und Zulassungen durch die Union beruhen. Die nationalen Zulassungen der Mitgliedstaaten werden auf der Grundlage der nationalen Rechtsvorschriften, mit denen das Arzneimittelrecht der Union umgesetzt wird, erteilt und verwaltet. Die Bewertung des allgemeinen Arzneimittelrechts hat nicht ergeben, dass die Wahl des Rechtsinstruments zu besonderen Problemen oder einem Mangel an Harmonisierung geführt hat. Darüber hinaus zeigte eine Stellungnahme der REFIT-Plattform ([2]) aus dem Jahr 2019, dass die Mitgliedstaaten die Umwandlung der Richtlinie 2001/83/EG in eine Verordnung nicht befürworten.

(11) Die Richtlinie und die Verordnung sollten zusammenwirken, um Innovationen zu ermöglichen und die Wettbewerbsfähigkeit der Arzneimittelindustrie der Union, insbesondere der KMU, zu fördern. In diesem Zusammenhang wird ein ausgewogenes System von Anreizen vorgeschlagen, das Innovationen, insbesondere in Bereichen mit ***einem ungedeckten*** medizinischen ~~Versorgungslücken~~***Bedarf***, ~~sowie~~ Innovationen, die Patienten erreichen und den Zugang zu Arzneimitteln in der gesamten Union verbessern***, und Innovationen, die aus der Entwicklung in der Union hervorgehen***, belohnt. Im Sinne einer effizienteren und innovationsfreundlicheren Gestaltung des Regulierungssystems zielt die Richtlinie auch darauf ab, den Verwaltungsaufwand zu verringern und die Verfahren für Unternehmen zu vereinfachen. **[Abänd. 11]**

(11a) Die vorliegende Richtlinie sollte mit den Zielen der Union in Bezug auf die Förderung von Forschung, Innovation, Digitalisierung, Handel, der internationalen Entwicklung und der industriellen Wettbewerbsfähigkeit im Einklang stehen. **[Abänd. 12]**

(12) Die Begriffsbestimmungen und der Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83/EG sollten präzisiert werden, um hohe Standards für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu erreichen und potenzielle ~~Regulierungslückenaufgrund~~***Regulierungslücken aufgrund*** wissenschaftlicher und technologischer Entwicklungen, z. B. bei Arzneimitteln mit geringem Produktionsvolumen, bei der patientennahen Herstellung oder bei personalisierten Arzneimitteln, die keinen industriellen Herstellungsprozess umfassen, zu schließen***,*** ohne das allgemeine Anwendungsgebiet zu ändern ***oder sich auf die nationalen Zuständigkeiten auszuwirken***. **[Abänd. 13]**

(13) Damit vermieden wird, dass bestimmte Anforderungen an Arzneimittel sowohl in dieser Richtlinie als auch in der Verordnung geregelt werden, gelten die in dieser Richtlinie festgelegten allgemeinen Standards für die Qualität, Sicherheit ~~und,~~ Wirksamkeit ***und Umweltverträglichkeit*** von Arzneimitteln sowohl für Arzneimittel, die unter eine nationale Zulassung fallen, als auch für Arzneimittel mit einer zentralisierten Zulassung. Somit gelten die Anforderungen an einen Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels für beide, und auch die Vorschriften über die Verschreibungspflicht, die Produktinformationen, den rechtlichen Schutz und die Vorschriften über Herstellung, Abgabe, Werbung, Überwachung sowie andere nationale Anforderungen gelten auch für Arzneimittel, die unter das zentralisierte Zulassungsverfahren fallen. **[Abänd. 14]**

(14) Die Feststellung, ob ein Produkt unter die Definition eines Arzneimittels fällt, muss von Fall zu Fall unter Berücksichtigung der in dieser Richtlinie genannten Faktoren, wie der Verabreichungsform oder der pharmakologischen, immunologischen oder metabolischen Eigenschaften des Produkts, erfolgen.

(15) Damit zum einen das Aufkommen neuer Therapien und zum anderen die steigende Zahl von sogenannten Grenzprodukten zwischen dem Arzneimittelbereich und anderen Bereichen Berücksichtigung finden, sollten bestimmte Begriffsbestimmungen und Ausnahmeregelungen geändert werden, um Zweifel zu vermeiden, welche Rechtsvorschriften anzuwenden sind***. In Fällen, in denen der rechtliche Status eines Erzeugnisses noch unklar ist, sollten die zuständigen Behörden oder die Agentur und die einschlägigen Beratungsgremien, die für andere Regulierungsrahmen zuständig sind – insbesondere in Bezug auf Medizinprodukte und Substanzen menschlichen Ursprungs –, Konsultationen aufnehmen. In solchen Fällen sollte gegebenenfalls das in der Verordnung (EU) 2024/1938 des Europäischen Parlaments und des Rates*** ([3]) ***genannte Kompendium konsultiert werden. Bestehen nach Konsultation des Kompendiums weiterhin Zweifel über den rechtlichen Status, sollten die zuständigen Stellen weitere Konsultationen durchführen, um den rechtlichen Status zu bestimmen. Die Kommission und die Mitgliedstaaten sollten die Zusammenarbeit zwischen der Agentur, den zuständigen nationalen Behörden und den durch andere Rechtsvorschriften der Union eingerichteten Beratungsgremien erleichtern. Die Gutachten und Empfehlungen der Agentur und der einschlägigen Beratungsgremien zum***

([2]) Die Bemühungen der EU zur Vereinfachung der Rechtsvorschriften – Jährliche Aufwandserhebung 2019, https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Verordnung (EU) 2024/1938 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. Juni 2024 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs und zur Aufhebung der Richtlinien 2002/98/EG und 2004/23/EG (ABl. L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

rechtlichen Status des Erzeugnisses sollten nach den Konsultationen öffentlich zugänglich gemacht werden. Mit dem gleichen Ziel, Situationen zu klären, in denen ein Produkt vollständig unter die Definition eines Arzneimittels fällt und auch der Definition anderer regulierter Produkte entspricht, gelten die Vorschriften für Arzneimittel gemäß dieser Richtlinie. Darüber hinaus ist es zur Gewährleistung der Klarheit der geltenden Vorschriften angebracht, die terminologische Kohärenz der Arzneimittelvorschriften zu verbessern und die vom Anwendungsbereich dieser Richtlinie ausgenommenen Produkte eindeutig anzugeben. **[Abänd. 15]**

(16) Die neue Begriffsbestimmung für eine Substanz menschlichen Ursprungs (SoHO) durch die [SoHO-Verordnung] umfasst jede Substanz, die auf irgendeine Weise aus dem menschlichen Körper gewonnen wird, unabhängig davon, ob sie Zellen enthält oder nicht und ob sie der Definition von „Blut", „Gewebe" oder „Zelle" entspricht, z. B. Muttermilch, intestinale Mikrobiota sowie alle anderen SoHO, die künftig beim Menschen Anwendung finden könnten. Solche Substanzen menschlichen Ursprungs, ausgenommen Gewebe und Zellen, können zu aus SoHO gewonnenen Arzneimitteln, ausgenommen Arzneimittel für neuartige Therapien, werden, wenn die SoHO einem industriellen Prozess unterzogen wird, bei dem Systematisierung, Reproduzierbarkeit und routinemäßig oder chargenweise durchgeführte Verfahren zu einem Produkt mit standardisierter Konsistenz führen. Betrifft ein Prozess die Extraktion eines wirksamen Bestandteils aus der SoHO, ausgenommen Gewebe und Zellen, oder eine Umwandlung einer SoHO, ausgenommen Gewebe und Zellen, durch Änderung ihrer inhärenten Eigenschaften, sollte dies auch als ein aus SoHO gewonnenes Arzneimittel betrachtet werden. Betrifft ein Prozess die Konzentration, Trennung oder Isolierung von Elementen bei der Gewinnung von Blutbestandteilen, so sollte dies nicht als Änderung ihrer inhärenten Eigenschaften betrachtet werden.

(17) Zur Vermeidung von Zweifeln werden die Sicherheit und Qualität von zur Transplantation bestimmten menschlichen Organen ausschließlich durch die Richtlinie 2010/53/EU des Europäischen Parlaments und des Rates ([4]) geregelt, und die Sicherheit und Qualität von Substanzen menschlichen Ursprungs, die für die medizinisch assistierte Fortpflanzung bestimmt sind, werden nur durch die [SoHO-Verordnung oder, falls nicht in Kraft, die Richtlinie 2004/23/EG] geregelt.

(18) Arzneimittel für neuartige Therapien, die in einem Krankenhaus nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsstandards zubereitet und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes ***und eines Krankenhausapothekers*** auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels angewendet werden, sollten vom Anwendungsbereich dieser Richtlinie ausgenommen sein, wobei gleichzeitig sicherzustellen ist, dass die einschlägigen Vorschriften der Union im Hinblick auf Qualität und Sicherheit nicht unterminiert werden („Ausnahmeregelung für Krankenhäuser"). Die Erfahrung hat gezeigt, dass es unter den Mitgliedstaaten große Unterschiede bei der Anwendung der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser gibt. Damit die Anwendung der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser verbessert ***und harmonisiert*** wird, werden mit dieser Richtlinie Maßnahmen zur Erhebung und Meldung von Daten sowie zu deren jährlicher Überprüfung durch die zuständigen Behörden und zur Veröffentlichung der Daten durch die Agentur in einem Datenarchiv eingeführt. Darüber hinaus sollte die Agentur auf der Grundlage der Beiträge der Mitgliedstaaten einen Bericht über die Umsetzung der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser vorlegen, um zu prüfen, ob für bestimmte weniger komplexe Arzneimittel für neuartige Therapien~~, die im Rahmen der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser entwickelt und verwendet wurden,~~ ein angepasster Rahmen geschaffen werden sollte. Wird eine Erlaubnis für die Herstellung und Anwendung eines Arzneimittels für neuartige Therapien nach einer Ausnahmeregelung für Krankenhäuser aus Sicherheitsbedenken widerrufen, so unterrichten die jeweils zuständigen Behörden die zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten. ***Die zuständigen Behörden sollten akademische Einrichtungen und sonstige Einrichtungen ohne Erwerbszweck durch die Anforderungen der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser unterstützen.*** **[Abänd. 16]**

(18a) Die Agentur sollte ein Programm aufstellen, das darauf abzielt, akademische und andere Einrichtungen ohne Erwerbszweck im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens zu leiten. Dieses Programm sollte sich auf die Ergebnisse des im September 2022 eingeleiteten Pilotprogramms der Agentur zur verstärkten Unterstützung akademischer und gemeinnütziger Entwickler von Arzneimitteln für neuartige Therapien stützen können. **[Abänd. 17]**

(19) Diese Richtlinie sollte die Bestimmungen der Richtlinie 2013/59/Euratom des Rates ([5]) unberührt lassen, auch in Bezug auf die Rechtfertigung und Optimierung des Schutzes von Patienten und von anderen Personen, die bei einer medizinischen Exposition ionisierender Strahlung ausgesetzt sind. Bei radioaktiven Arzneimitteln, die zur Therapie verwendet werden, sind in den Bestimmungen in Bezug auf die Zulassung, Dosierung und Verabreichung

([4]) Richtlinie 2010/45/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 7. Juli 2010 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Transplantation bestimmte menschliche Organe (ABl. L 207 vom 6.8.2010, S. 14).

([5]) Richtlinie 2013/59/Euratom des Rates vom 5. Dezember 2013 zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und zur Aufhebung der Richtlinien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom und 2003/122/Euratom (ABl. L 13 vom 17.1.2014, S. 1).

insbesondere die Vorschriften der Richtlinie zu beachten, nach denen die Exposition im Zielvolumen individuell festzulegen und ihre Verabreichung in geeigneter Weise zu überprüfen ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Dosen für die nicht als Zielvolumen oder -gewebe geltenden Körperbereiche so niedrig zu halten sind, wie dies zur Erzielung des beabsichtigten strahlentherapeutischen Zwecks der Exposition vernünftigerweise erreichbar ist.

(20) Im Interesse der öffentlichen Gesundheit sollte ein Arzneimittel in der Union nur dann in Verkehr gebracht werden dürfen, wenn das Arzneimittel zugelassen und seine Qualität, Sicherheit ~~und~~**,** Wirksamkeit ***und Umweltverträglichkeit*** nachgewiesen wurden. In Situationen, in denen es dringend erforderlich ist, ein Arzneimittel zu verabreichen, um den spezifischen Bedürfnissen eines Patienten Rechnung zu tragen oder um auf die bestätigte Verbreitung von Krankheitserregern, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, zu reagieren, sollte jedoch eine Ausnahme von dieser Vorschrift gewährt werden. Insbesondere sollte es den Mitgliedstaaten gestattet sein, in besonderen Bedarfsfällen solche Arzneimittel von den Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie auszunehmen, die auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert werden und die nach den Angaben eines zugelassenen Angehörigen der Gesundheitsberufe hergestellt werden und zur Verabreichung unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung an einen bestimmten Patienten bestimmt sind. Es sollte den Mitgliedstaaten auch erlaubt sein, als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von Krankheitserregern, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, vorübergehend das Inverkehrbringen eines nicht zugelassenen Arzneimittels zu gestatten. **[Abänd. 18]**

(21) Zulassungsentscheidungen sollten die objektiven wissenschaftlichen Kriterien der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels unter Ausschluss wirtschaftlicher oder sonstiger Erwägungen zugrunde gelegt werden. Die Mitgliedstaaten sollten jedoch in Ausnahmefällen die Möglichkeit haben, in ihrem Hoheitsgebiet die Anwendung von Arzneimitteln zu untersagen.

(22) Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels beizufügen sind, geht hervor, dass die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels potenzielle Risiken überwiegt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Arzneimittel wird zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens und zu jedem anderen Zeitpunkt, den die zuständige Behörde für angemessen hält, bewertet.

(22a) Besondere Aufmerksamkeit sollte der Zusammensetzung klinischer Prüfungen gewidmet werden, um für Geschlechterparität und umfassende klinische Daten zu sorgen. **[Abänd. 19]**

(23) Da sich die Marktkräfte allein als unzureichend erwiesen haben, um eine angemessene Erforschung, Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für die pädiatrische Population in Gang zu setzen, wurde ein System eingeführt, das sowohl Verpflichtungen als auch Vergünstigungen und Anreize umfasst.

(24) Es ist daher erforderlich, eine Anforderung vorzusehen, nach der für neue Arzneimittel oder für die Entwicklung pädiatrischer Indikationen für bereits zugelassene Arzneimittel, die durch ein Patent oder ein ergänzendes Schutzzertifikat geschützt sind, bei der Stellung eines Zulassungsantrags oder eines Antrags für eine neue therapeutische Indikation, eine neue Darreichungsform oder einen neuen Verabreichungsweg entweder die Ergebnisse von Studien in der pädiatrischen Population entsprechend einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept vorgelegt werden müssen oder aber Belege dafür, dass eine Freistellung oder Zurückstellung gewährt wurde. Aufgrund der Art der Arzneimittel und um zu vermeiden, dass Kinder unnötigen klinischen Prüfungen ausgesetzt werden, sollte diese Anforderung jedoch weder für Generika oder für einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichende biologische Arzneimittel und Arzneimittel, die im Rahmen des gut etablierten Verfahrens der allgemeinen medizinischen Verwendung zugelassen werden, noch für homöopathische ***Mittel*** und traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die im Rahmen der vereinfachten Registrierungsverfahren dieser Richtlinie zugelassen werden, gelten. **[Abänd. 20]**

(25) Um sicherzustellen, dass die Daten zur Stützung der Zulassung eines nach dieser Verordnung zuzulassenden Arzneimittels zur Anwendung bei Kindern ordnungsgemäß erstellt wurden, sollten die zuständigen Behörden im Zuge der Validierung von Zulassungsanträgen überprüfen, ob Übereinstimmung mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept und etwaigen Freistellungen und Zurückstellungen besteht.

(26) Zur Belohnung der Einhaltung aller Maßnahmen des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts sollte für Arzneimittel, die durch ein ergänzendes Schutzzertifikat geschützt sind, und wenn in den Produktinformationen einschlägige Informationen über die Ergebnisse der durchgeführten Studien enthalten sind, eine Vergünstigung in Form einer sechsmonatigen Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats gemäß der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates ([6]) – Amt für Veröffentlichungen: bitte Verweis durch neues Instrument nach seiner Annahme ersetzen] gewährt werden.

([6]) Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (ABl. L 152 vom 16.6.2009, S. 10).

(27) Bestimmte Angaben und Unterlagen, die gewöhnlich mit einem Zulassungsantrag vorgelegt werden müssen, sollten entfallen, wenn es sich bei einem Arzneimittel um ein Generikum oder ein einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichendes biologisches Arzneimittel (Biosimilar) handelt, das in der Union zugelassen wird oder bereits zugelassen ist. Sowohl Generika als auch Biosimilars sind wichtig, um für eine breitere Patientenpopulation den Zugang zu Arzneimitteln zu ~~gewährleisten~~***erschwinglicheren Preisen sicherzustellen*** und einen wettbewerbsfähigen Binnenmarkt zu schaffen. In einer gemeinsamen Erklärung bestätigten die Behörden der Mitgliedstaaten, dass die Erfahrungen mit zugelassenen Biosimilars in den letzten 15 Jahren gezeigt haben, dass sie in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität mit ihrem Referenzarzneimittel vergleichbar und daher austauschbar sind und anstelle des Referenzarzneimittels (oder umgekehrt) verwendet oder durch ein anderes Biosimilar desselben Referenzarzneimittels ersetzt werden können. **[Abänd. 21]**

(28) Die Erfahrung hat gezeigt, dass jene Fälle genau bestimmt werden müssen, in denen für die Zulassung eines Arzneimittels, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht, die Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche oder klinischen Studien nicht angegeben werden müssen, wobei darauf zu achten ist, dass innovative Unternehmen nicht benachteiligt werden. Für diese spezifizierten Arzneimittelkategorien können sich die Antragsteller im Rahmen eines abgekürzten Verfahrens auf die von früheren Antragstellern vorgelegten Daten stützen, und sie müssen daher nur einige spezifische Unterlagen einreichen.

(29) Bei Generika muss nur die Gleichwertigkeit des Generikums mit dem Referenzarzneimittel nachgewiesen werden. Bei biologischen Arzneimitteln werden den zuständigen Behörden nur die Ergebnisse von Vergleichbarkeitsprüfungen und -studien vorgelegt. Bei Hybridarzneimitteln, d. h. in Fällen, in denen das Arzneimittel nicht unter die Definition eines Generikums fällt oder Änderungen der Stärke, der Darreichungsform, des Verabreichungswegs oder der therapeutischen Indikationen im Vergleich zum Referenzarzneimittel aufweist, sind die Ergebnisse der geeigneten nichtklinischen Tests oder klinischen Studien in dem Umfang vorzulegen, der erforderlich ist, um eine wissenschaftliche Verbindung zu den Daten herzustellen, auf die sich die Zulassung des Referenzarzneimittels stützt. Gleiches gilt für biohybride Arzneimittel, d. h. in Fällen, in denen ein Biosimilar im Vergleich zu dem biologischen Referenzarzneimittel Änderungen der Stärke, der Darreichungsform, des Verabreichungswegs oder der therapeutischen Indikationen aufweist. In den beiden letztgenannten Fällen zeigt die wissenschaftliche Verbindung, dass die Eigenschaften des Wirkstoffs des Hybridarzneimittels hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit keine wesentlichen Unterschiede aufweisen. Weist der Wirkstoff hinsichtlich dieser Eigenschaften wesentliche Unterschiede auf, muss der Antragsteller einen vollständigen Antrag einreichen.

(30) Regulatorische Entscheidungen in Bezug auf die Entwicklung, Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln können durch den Zugang zu und die Analyse von Gesundheitsdaten unterstützt werden, darunter gegebenenfalls auch Daten aus der Praxis, d. h. außerhalb von klinischen Studien gewonnene Gesundheitsdaten. Die zuständigen Behörden sollten diese Daten auch über die interoperable Infrastruktur des europäischen Raums für Gesundheitsdaten nutzen können. ***Daten, die durch In-silico-Methoden wie computergestützte Modellierung und Simulation, molekulare Modellierung, mechanistische Modellierung, digitale Zwillinge und künstliche Intelligenz gewonnen wurden, könnten gegebenenfalls auch zur Unterstützung regulatorischer Entscheidungen verwendet werden.*** **[Abänd. 22]**

(31) Die Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates ([7]) enthält Bestimmungen zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, die auf dem Grundsatz der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung beruhen. Jede Studie, bei der Tiere verwendet werden~~,~~ und die wesentliche Informationen über die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels liefert, sollte diese Grundsätze der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung, sofern sie die Haltung und Verwendung lebender Tiere für wissenschaftliche Zwecke betreffen, berücksichtigen und sie sollte ***nur im Bedarfsfall durchgeführt und*** optimiert werden, damit sie möglichst zufriedenstellende Ergebnisse liefert, aber möglichst wenig Tierversuche verwendet***. Der Antragsteller sollte keine Tierversuche durchführen, wenn wissenschaftlich zufriedenstellende tierversuchsfreie Testverfahren verfügbar sind. Stehen keine wissenschaftlich zufriedenstellenden tierversuchsfreien Testverfahren zur Verfügung, sollten Antragsteller, die Tierversuche durchführen, sicherstellen, dass der Grundsatz der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung von Tierversuchen für wissenschaftliche Zwecke bei allen zur Stützung des Antrags durchgeführten Tierversuchen befolgt wird***. Die Verfahren für solche Versuche sollten so konzipiert sein, dass Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden bei den Tieren vermieden werden, und sie sollten den verfügbaren Leitlinien der EMA und des ICH folgen. Insbesondere sollten der Antragsteller und der Inhaber der Zulassung die in der Richtlinie 2010/63/EU festgelegten Grundsätze berücksichtigen, soweit möglich einschließlich der Anwendung neuer Methoden anstelle von Tierversuchen. Hierzu zählen unter anderem folgende: In-vitro-Modelle wie mikrophysiologische Systeme einschließlich Organ-on-Chips, (2D-und 3D-)Zellkulturmodelle, Organoide und auf menschlichen Stammzellen basierende Modelle, ~~In-silico-Instrumente oder~~***In-silico-Werkzeuge oder Gruppierungs- und*** Analogiemodelle***, Modelle von Wassereiern und wirbellose Arten***. **[Abänd. 23]**

([7]) Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (ABl. L 276 vom 20.10.2010, S. 33).

(32) Es sollten Verfahren verfügbar sein, die, wo immer möglich, gemeinsame Tierversuche erleichtern, um ~~die~~ unnötige ~~mehrfache Durchführung von Versuchen~~***Versuche*** mit lebenden Tieren im Anwendungsbereich der Richtlinie 2010/63/EU zu vermeiden. Die Antragsteller und Inhaber von Zulassungen sollten sich nach Kräften bemühen, die Ergebnisse von Tierversuchen wiederzuverwenden und der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Bei verkürzten Anträgen auf Zulassung sollten die Antragsteller auf die für das Referenzarzneimittel durchgeführten einschlägigen Studien verweisen. **[Abänd. 24]**

(33) Bei klinischen Prüfungen, insbesondere bei außerhalb der Union durchgeführten klinischen Prüfungen für ein in der Union zuzulassendes Arzneimittel, sollte zum Zeitpunkt der Bewertung des Zulassungsantrags überprüft werden, ob diese Prüfungen im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis und den ethischen Anforderungen durchgeführt wurden, die den Bestimmungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates ([8]) gleichwertig sind.

(34) Unter bestimmten Voraussetzungen besteht die Möglichkeit, Zulassungen vorbehaltlich besonderer Auflagen oder Bedingungen in Form einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen zu erteilen. Unter den gleichen Voraussetzungen sollten es die Rechtsvorschriften ermöglichen, dass für Arzneimittel mit bestehender Standardzulassung eine bedingte Zulassung oder eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen für neue therapeutische Indikationen erteilt werden kann. Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen sollten grundsätzlich – mit Ausnahme der in ihrer Zulassung aufgeführten spezifischen Abweichungen oder Bedingungen – die Anforderungen einer Standardzulassung erfüllen, und sie unterliegen einer spezifischen Überprüfung, ob die für sie festgelegten besonderen Bedingungen oder Auflagen erfüllt sind. Die Gründe für die Versagung einer Zulassung sollten für solche Fälle entsprechend gelten.

(34a) Ist die Umweltverträglichkeitsprüfung für ein vor dem 30. Oktober 2005 zugelassenes Arzneimittel unvollständig oder unzureichend begründet, sollte die nationale Zulassung widerrufen werden können. Bevor eine Entscheidung über den Widerruf getroffen wird, sollte jedoch gebührend berücksichtigt werden, dass der Zugang der Patienten zu solchen Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden darf. **[Abänd. 25]**

(35) Mit Ausnahme derjenigen Arzneimittel, die dem zentralisierten Zulassungsverfahren gemäß der [überarbeiteten Verordnung (EU) Nr. 726/2004] unterliegen, sollte die Zulassung eines Arzneimittels von einer zuständigen Behörde in einem Mitgliedstaat erteilt werden. Um einen unnötigen Verwaltungs- und Finanzaufwand für Antragsteller und zuständige Behörden zu vermeiden, sollte eine ausführliche Bewertung eines Antrags auf Zulassung eines Arzneimittels nur einmal durchgeführt werden. Daher sollten besondere Verfahren für die gegenseitige Anerkennung nationaler Zulassungen festgelegt werden. Darüber hinaus sollte es möglich sein, denselben Antrag parallel in mehreren Mitgliedstaaten zum Zwecke einer gemeinsamen Bewertung unter Federführung eines der betroffenen Mitgliedstaaten einzureichen.

(36) Zudem sollte in diesen Verfahren geregelt sein, dass Meinungsverschiedenheiten zwischen zuständigen Behörden in einer Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung von Arzneimitteln und dezentralisierte Verfahren (im Folgenden „Koordinierungsgruppe“) unverzüglich geklärt werden. Im Fall von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten über die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels sollte auf Unionsebene eine wissenschaftliche Bewertung der Angelegenheit vorgenommen werden, die zu einer einheitlichen, für die betreffenden Mitgliedstaaten bindenden Entscheidung über den strittigen Punkt führt. Diese Entscheidung sollte in einem raschen Verfahren erlassen werden, das eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten sicherstellt.

(37) In bestimmten Fällen erheblicher Meinungsverschiedenheiten, die nicht beigelegt werden können, sollte der Fall auf die nächste Ebene gehoben und Gegenstand eines wissenschaftlichen Gutachtens der Agentur werden, das anschließend durch einen Beschluss der Kommission umgesetzt wird.

(38) Zum besseren Schutz der öffentlichen Gesundheit und damit es bei der Prüfung von Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln nicht zu Mehrfachprüfungen kommt, sollten die Mitgliedstaaten systematisch Beurteilungsberichte im Hinblick auf jedes Arzneimittel erstellen, das von ihnen zugelassen wird, und diese Berichte auf Anfrage austauschen. Darüber hinaus sollte es einem Mitgliedstaat möglich sein, die Prüfung eines Antrags auf Zulassung eines Arzneimittels, das derzeit in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, im Hinblick auf die Anerkennung der Entscheidung, zu der der letztgenannte Mitgliedstaat kommt, auszusetzen.

([8]) Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1).

(39) Im Interesse eines möglichst breiten Zugangs zu Arzneimitteln sollte ein Mitgliedstaat, der ein Interesse daran hat, Zugang zu einem bestimmten Arzneimittel zu erhalten, für das eine Zulassung im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens und des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung geprüft wird, die Möglichkeit haben, sich an diesem Verfahren zu beteiligen.

(40) Um die Verfügbarkeit von Arzneimitteln insbesondere auf kleineren Märkten zu verbessern, sollte in Fällen, in denen ein Antragsteller keine Zulassung für ein Arzneimittel im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung in einem bestimmten Mitgliedstaat beantragt, dieser Mitgliedstaat die Möglichkeit haben, das Arzneimittel aus Gründen der öffentlichen Gesundheit zuzulassen.

(41) Die Antragsteller sollten für die Zulassung von Generika, deren Referenzarzneimittel eine Zulassung im zentralisierten Verfahren erteilt wurde, unter bestimmten Bedingungen zwischen den beiden Verfahren wählen dürfen. Außerdem sollte das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder das dezentralisierte Verfahren weiterhin für bestimmte Arzneimittel gewählt werden können, selbst wenn sie eine therapeutische Innovation darstellen oder einen Nutzen für die Gesellschaft oder die Patienten bedeuten. Da Generika einen Großteil des Marktes für Arzneimittel ausmachen, sollte ihr Zugang zum Unionsmarkt im Lichte der gewonnenen Erfahrungen erleichtert werden, weshalb die Verfahren zur Einbeziehung anderer betroffener Mitgliedstaaten in dieses Verfahren weiter vereinfacht werden sollten.

(42) Damit die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln gewährleistet ist, sollte die Vereinfachung der Verfahren keine Auswirkungen auf die Standards oder die Qualität der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln haben; deshalb sollte die Dauer der wissenschaftlichen Beurteilung beibehalten werden. Allerdings ist eine Verkürzung des Gesamtzeitraums für das Zulassungsverfahren von 210 Tagen auf 180 Tage vorgesehen.

(43) Die Mitgliedstaaten sollten für eine angemessene Finanzierung der zuständigen Behörden sorgen, damit diese ihre Aufgaben im Rahmen dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EU) 726/2004] wahrnehmen können. Darüber hinaus sollten die Mitgliedstaaten sicherstellen, dass die zuständigen Behörden unter Berücksichtigung der kostenbasierten Vergütung, die sie von der Agentur erhalten, angemessene Ressourcen für ihre Beiträge zur Arbeit der Agentur bereitstellen.

(44) Bezüglich des Problems des Zugangs zu Arzneimitteln haben bereits frühere Änderungen des Arzneimittelrechts der Union den Zugang zu Arzneimitteln verbessert, indem eine beschleunigte Beurteilung von Zulassungsanträgen eingeführt und eine bedingte Zulassung von Arzneimitteln, durch die ~~medizinische Versorgungslücken~~***ein ungedeckter medizinischer Bedarf*** geschlossen ~~werden~~***wird***, ermöglicht wurde. ~~Doch obgleich~~***Zwar haben*** diese Maßnahmen die Zulassung innovativer und vielversprechender Therapien ***in einigen Bereichen*** beschleunigt***; einige Prioritäten im Bereich der öffentlichen Gesundheit werden jedoch nach wie vor nicht angegangen, und*** ~~haben, gelangen~~ diese Arzneimittel ***gelangen*** nicht immer zu den Patienten und ~~es bestehen~~ beim Zugang der Patienten innerhalb der Union ***bestehen*** nach wie vor Unterschiede. Der Zugang der Patienten zu Arzneimitteln hängt von vielen Faktoren ab. Zulassungsinhaber sind nicht verpflichtet, ein Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten in Verkehr zu bringen; sie können – ***oft aus kommerziellen Gründen*** – beschließen, ihre Arzneimittel in einem oder mehreren Mitgliedstaaten nicht in Verkehr zu bringen oder sie in einem oder mehreren Mitgliedstaaten vom Markt zu nehmen. Die nationale Preisfestsetzungs- und Kostenerstattungspolitik, die Bevölkerungsgröße, die Organisation der Gesundheitssysteme und die nationalen Verwaltungsverfahren sind weitere Faktoren, die die Markteinführung und den Zugang der Patienten beeinflussen. ***Darüber hinaus können ein komplexes Regelungsumfeld und der damit verbundene Verwaltungsaufwand KMU, Forschungsinstitute und akademische Einrichtungen davon abhalten, vielversprechende innovative Behandlungen zu entwickeln und eine bedingte Marktzulassung zu beantragen.*** **[Abänd. 26]**

(44a) Um die Verfügbarkeit von Arzneimitteln zu verbessern und zum Abbau von Ungleichheiten beim Zugang innerhalb der Union beizutragen, sollten Inhaber von Zulassungen für Arzneimittel nach einer entsprechenden Aufforderung in den Mitgliedstaaten einen Antrag auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung stellen. **[Abänd. 27]**

(45) Das Vorgehen gegen den ungleichen Zugang der Patienten zu Arzneimitteln und die Förderung ihrer Erschwinglichkeit sind zu einem zentralen Anliegen der Arzneimittelstrategie für Europa geworden, wie auch in Schlussfolgerungen des Rates ([9]) und in einer Entschließung des Europäischen Parlaments ([10]) hervorgehoben wurde. Die Mitgliedstaaten haben überarbeitete Mechanismen und Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln gefordert, die auf das jeweilige Ausmaß ~~der~~***des ungedeckten*** medizinischen ~~Versorgungslücke~~***Bedarfs*** zugeschnitten sind, während gleichzeitig die Tragfähigkeit des Gesundheitssystems, der Zugang der Patienten und die Verfügbarkeit erschwinglicher Arzneimittel für die Patienten in allen Mitgliedstaaten sichergestellt werden sollen. ***Die Überwachung und Beurteilung des Zugangs zu Arzneimitteln auf Unionsebene ist wichtig, um die durch Anreize erzielten Ergebnisse nachvollziehen zu können.*** **[Abänd. 28]**

([9]) Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der Europäischen Union und ihren Mitgliedstaaten (ABl. C 269 vom 23.7.2016, S. 31). Schlussfolgerungen des Rates zum Thema „Zugang zu Arzneimitteln und Medizinprodukten – für eine stärkere und resilientere EU“ (2021/C 269 I/02).

([10]) Entschließung des Europäischen Parlaments vom 2. März 2017 zu den Optionen der EU, den Zugang zu Arzneimitteln zu verbessern (2016/2057(INI)), Engpässe bei Arzneimitteln (2020/2071(INI)).

(46) Zum Zugang gehört auch die Erschwinglichkeit. Diesbezüglich wird im Arzneimittelrecht der Union die Zuständigkeit der Mitgliedstaaten für die Preisfestsetzung und Kostenerstattung anerkannt. Ergänzend soll mit Maßnahmen zur Förderung des Wettbewerbs bei Generika und Biosimilars ein positiver Effekt auf die Erschwinglichkeit und auf die Tragfähigkeit der Gesundheitssysteme erzielt werden. Durch den Wettbewerb bei Generika und Biosimilars dürfte wiederum der Zugang der Patienten zu Arzneimitteln verbessert werden.

(46a) Die Mitgliedstaaten wenden bei der Preisfestsetzung und Kostenerstattung bei Arzneimitteln unterschiedliche Verfahren und Maßnahmen an. Diese Verfahren und Maßnahmen wirken sich erheblich auf den Zugang zu Arzneimitteln aus, insbesondere im Hinblick auf die Geschwindigkeit, mit der der Zugang erreicht wird. Ebenso wenden die Mitgliedstaaten spezifische Verfahren und Maßnahmen an, um den Wettbewerb durch Generika und Biosimilars zu fördern. Angesichts der Zuständigkeit der Mitgliedstaaten und in Anbetracht der Unterschiede, die beim Zugang zu Arzneimitteln in der Union zu beobachten sind, sollte dem Austausch über bewährte Verfahren zwischen den zuständigen nationalen Behörden in diesem Bereich größere Priorität eingeräumt werden. In diesem Zusammenhang sollte die Kommission eine besondere Rolle bei der Erleichterung des Austauschs über bewährte Verfahren spielen. **[Abänd. 29]**

(47) Zur Gewährleistung des Dialogs zwischen allen Akteuren des Lebenszyklus von Arzneimitteln finden im Pharmazeutischen Ausschuss Beratungen über politische Fragen im Zusammenhang mit der Anwendung der Vorschriften über die Verlängerung des ~~rechtlichen Datenschutzes für die Markteinführung~~***Unterlagenschutzes*** statt. Die Kommission kann***, falls erforderlich, Stellen, die*** für die Bewertung von Gesundheitstechnologien ~~zuständige Stellen~~ gemäß der Verordnung (EU) 2021/2282 ***zuständig sind,*** oder ~~gegebenenfalls~~ nationale Stellen, die für die Preisfestsetzung und ~~die~~ Kostenerstattung zuständig sind, ~~zu~~***zur Teilnahme an*** den Beratungen des Pharmazeutischen Ausschusses ~~hinzuzuziehen~~***einladen***. **[Abänd. 30]**

(48) Während Entscheidungen über Preisfestsetzung und Kostenerstattung in die Zuständigkeit der Mitgliedstaaten fallen, wurden in der Arzneimittelstrategie für Europa Maßnahmen zur Unterstützung der Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten zur Verbesserung der Erschwinglichkeit angekündigt***. Zwar spiegelt der in einem bestimmten Mitgliedstaat gezahlte Preis die Präferenz eines nationalen Gesundheitssystems wider, doch könnte eine stärkere Koordinierung der Preisfestsetzung und Beschaffung zu einem gleichmäßigeren und rascheren Zugang zu Arzneimitteln beitragen, auch für Mitgliedstaaten mit geringerer Kaufkraft. Die Kommission kann Initiativen wie die Beneluxa-Initiative zur Arzneimittelpolitik (Beneluxa Initiative on Pharmaceutical Policy) und die Erklärung von Valletta unterstützen***. Die Kommission hat die Gruppe der für Preisbildung und Erstattungen zuständigen nationalen Behörden und öffentlichen Gesundheitssysteme (NCAPR) von einem Ad-hoc-Forum in eine Plattform für die kontinuierliche freiwillige Zusammenarbeit umgewandelt, über die Informationen und bewährte Verfahren im Bereich der Preisfestsetzung, Zahlung und Beschaffung ausgetauscht werden sollen, um die Erschwinglichkeit und Kostenwirksamkeit von Arzneimitteln und die Tragfähigkeit des Gesundheitssystems zu verbessern. Die Kommission ist entschlossen, diese Zusammenarbeit zu intensivieren und den Informationsaustausch zwischen den nationalen Behörden – auch in Bezug auf die öffentliche Beschaffung von Arzneimitteln – unter uneingeschränkter Achtung der Zuständigkeiten der Mitgliedstaaten in diesem Bereich weiter zu unterstützen. Die Kommission ***sollte Leitlinien dazu herausgeben, wie die Kriterien des Zuschlags für das „wirtschaftlich günstigste Angebot" („most economically advantageous tender" – „MEAT-Kriterien") – mit denen das beste Preis-Leistungs-Verhältnis sichergestellt werden soll, anstatt allein auf das Kriterium des niedrigsten Preises abzustellen – bei der Vergabe öffentlicher Aufträge am besten umgesetzt werden können. Die Kommission*** kann die NCAPR-Mitglieder auch zu den Beratungen des Pharmazeutischen Ausschusses zu Themen hinzuziehen, die sich auf die Preisfestsetzungs- oder Kostenerstattungspolitik auswirken können, wie z. B. der Anreiz für die Markteinführung. ***Bei einer gemeinsamen Beschaffung sollte das Ziel verfolgt werden, dass sie sich für Länder, die sich nicht an dem betreffenden Ausschreibungsverfahren beteiligen, nicht nachteilig auf den Zugang zu Arzneimitteln auswirkt.*** **[Abänd. 31]**

(49) Eine gemeinsame Beschaffung, sei es innerhalb eines Landes oder über Ländergrenzen hinweg, kann den Zugang zu Arzneimitteln, ihre Erschwinglichkeit und die Sicherheit der Arzneimittelversorgung verbessern, insbesondere für kleinere Länder. Mitgliedstaaten, die an einer gemeinsamen Beschaffung von Arzneimitteln interessiert sind, können sich auf die Richtlinie 2014/24/EU ([11]), in der Beschaffungsverfahren für öffentliche Auftraggeber festgelegt sind, die Vereinbarung über die gemeinsame Beschaffung ([12]) und die vorgeschlagene überarbeitete Haushaltsordnung ([13]) stützen. Auf Ersuchen der Mitgliedstaaten kann die Kommission interessierte Mitgliedstaaten

([11]) Richtlinie 2014/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 26. Februar 2014 über die öffentliche Auftragsvergabe und zur Aufhebung der Richtlinie 2004/18/EG (ABl. L 94 vom 28.3.2014, S. 65).

([12]) Verordnung (EU) 2022/2371 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. November 2022 zu schwerwiegenden grenzüberschreitenden Gesundheitsgefahren und zur Aufhebung des Beschlusses Nr. 1082/2013/EU.

([13]) COM(2022) 223 final.

unterstützen, indem sie die Koordinierung und den Informationsaustausch erleichtert, damit Patienten in der Union der Zugang zu Arzneimitteln, insbesondere zu Arzneimitteln für seltene ~~Leiden~~ und chronische Krankheiten, ermöglicht wird. ***Im Falle der gemeinsamen Beschaffung von Arzneimitteln als medizinische Gegenmaßnahme bei schwerwiegenden grenzüberschreitenden Gesundheitsgefahren gilt die Verordnung (EU) 2022/2371 des Europäischen Parlaments und des Rates*** [14]**. [Abänd. 32]**

(50) Die Festlegung einer kriterienbasierten Definition des Begriffs „~~medizinische Versorgungslücke~~***ungedeckter medizinischer Bedarf***“ ist erforderlich, um Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln in derzeit unterversorgten Behandlungsbereichen zu schaffen. Um sicherzustellen, dass ~~das~~***mit dem*** Konzept ~~der~~***des ungedeckten*** medizinischen ~~Versorgungslücke wissenschaftliche und technologische~~***Bedarfs wissenschaftlichen und technologischen*** Entwicklungen und ~~aktuelle Erkenntnisse~~***aktuellen Erkenntnissen*** über Krankheiten mit medizinischer Unterversorgung ~~widerspiegelt~~***Rechnung getragen wird und Verlängerungen des Unterlagenschutzes verhindert werden, die aufgrund einer ungenauen Auslegung des Konzepts des ungedeckten medizinischen Bedarfs nicht mit diesem Ziel im Einklang stehen***, sollte die Kommission die Kriterien für eine „zufriedenstellende Methode zur Diagnose, Prävention oder Behandlung“, „anhaltende hohe Morbidität oder Mortalität“ und „relevante Patientenpopulation“ im Anschluss an eine wissenschaftliche Beurteilung durch die Agentur ~~im Wege von Durchführungsrechtsakten~~ spezifizieren ~~und aktualisieren~~. Die Agentur wird im Rahmen des Konsultationsprozesses gemäß der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] Beiträge von einem breiten Spektrum von Behörden oder Stellen einholen, die während des Lebenszyklus von Arzneimitteln mit diesen befasst sind, und dabei auch wissenschaftliche Initiativen auf EU-Ebene oder zwischen den Mitgliedstaaten in Bezug auf die Analyse ~~medizinischer Versorgungslücken~~***des ungedeckten medizinischen Bedarfs***, die Belastung durch Krankheit und die Festlegung von Prioritäten für Forschung und Entwicklung berücksichtigen. Die ***Agentur sollte auch Beiträge von anderen einschlägigen Interessenträgern, einschließlich relevanter Patientenpopulationen, einholen. Die*** Kriterien für ***einen „ungedeckten medizinischen Bedarf***~~„medizinische Versorgungslücke~~“ können anschließend von den Mitgliedstaaten herangezogen werden, um spezifische Behandlungsbereiche von Interesse zu ermitteln***, sie müssen sich jedoch nicht automatisch auf die Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Preisfestsetzung und Kostenerstattung für Arzneimittel auswirken, bei denen andere Faktoren als die in dieser Richtlinie festgelegte Definition, insbesondere die Bewertung von Gesundheitstechnologien, berücksichtigt werden sollten***. **[Abänd. 33]**

(50a) Das Konzept der Morbidität in der Definition des Begriffs des „ungedeckten medizinischen Bedarfs“ sollte eine Vielzahl von Faktoren umfassen. Morbidität sollte so verstanden werden, dass sie Aspekte der Lebensqualität der Patienten, eine hohe Belastung durch Krankheit und Behandlung sowie das Unvermögen, alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen, umfasst. Bei der Bewertung eines „ungedeckten medizinischen Bedarfs“ sollten daher einschlägige Daten über Patientenerfahrungen berücksichtigt werden. **[Abänd. 34]**

(51) Die Einbeziehung neuer therapeutischer Indikationen in Bezug auf ein zugelassenes Arzneimittel trägt dazu bei, dass Patienten Zugang zu zusätzlichen Therapien haben, weshalb Anreize hierzu geschaffen werden sollten.

(51a) Die Zulassung von patentfreien Arzneimitteln für neue Indikationen mit dem Ziel, neue therapeutische Möglichkeiten zu entwickeln, sollte unterstützt werden, da dadurch der Zugang zu Arzneimitteln auf erschwingliche Weise ausgeweitet werden kann, was den Patienten erhebliche Vorteile bringt. **[Abänd. 35]**

(52) Für den ~~Erstantrag~~***Antrag*** auf Zulassung von Arzneimitteln, die einen neuen Wirkstoff enthalten, sollten zur Förderung der Generierung vergleichender klinischer Evidenz, die relevant ist und folglich spätere Beurteilungen von Gesundheitstechnologien sowie Entscheidungen über Preisfestsetzung und Kostenerstattung durch die Mitgliedstaaten unterstützen kann, Anreize für die Einreichung klinischer Prüfungen geschaffen werden, die als Vergleichsgröße eine evidenzbasierte bestehende Behandlung heranziehen. ***Die zuständigen nationalen Behörden und die Agentur sollten bei der regulatorischen Beratung vor der Zulassung von Arzneimitteln nach Möglichkeit die Durchführung von Vergleichsstudien, in denen der neue Wirkstoff mit der bestehenden Behandlung verglichen wird, fördern.*** **[Abänd. 36]**

(53) Ein Zulassungsinhaber sollte ***im Rahmen seiner Verantwortlichkeit*** die angemessene und kontinuierliche Bereitstellung eines Arzneimittels während dessen gesamter Lebensdauer sicherstellen~~, unabhängig davon, ob für das Arzneimittel ein Lieferanreiz besteht oder nicht~~. **[Abänd. 37]**

(54) Kleinstunternehmen sowie kleinen und mittleren Unternehmen (KMU), Einrichtungen ohne Erwerbszweck oder Einrichtungen mit begrenzter Erfahrung im Unionssystem sollte mehr Zeit ***eingeräumt werden, um einen Antrag auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung für ein Arzneimittel***~~für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels~~ in den Mitgliedstaaten ~~eingeräumt werden~~, in denen die Zulassung gültig ist, ~~damit sie zusätzlichen rechtlichen Datenschutz erhalten~~***zu stellen, sofern ein Mitgliedstaat einen entsprechenden Antrag gestellt hat***. **[Abänd. 38]**

(55) ~~Werden die Bestimmungen über Anreize für die Markteinführung angewendet, sollten~~ Die Zulassungsinhaber und die Mitgliedstaaten ***sollten*** alles in ihrer Macht Stehende tun, um eine einvernehmlich vereinbarte Arzneimittelversorgung im Einklang mit dem Bedarf des betreffenden Mitgliedstaats zu erreichen, ohne die Wahrnehmung der Rechte gemäß dieser Richtlinie zu verzögern oder die andere Partei ungebührlich an der Wahrnehmung ihrer diesbezüglichen Rechte zu behindern. **[Abänd. 39]**

---

[14] ***Verordnung (EU) 2022/2371 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. November 2022 zu schwerwiegenden grenzüberschreitenden Gesundheitsgefahren und zur Aufhebung des Beschlusses Nr. 1082/2013/EU (ABl. L 314 vom 6.12.2022, S. 26).***

~~(56) Die Mitgliedstaaten haben die Möglichkeit, auf die Bedingung der Markteinführung in ihrem Hoheitsgebiet zum Zweck der Verlängerung des Datenschutzes zu verzichten. Hierzu kann der Mitgliedstaat erklären, dass er der Verlängerung des rechtlichen Datenschutzzeitraums nicht widerspricht. Dies dürfte insbesondere in Situationen der Fall sein, in denen die Markteinführung in einem bestimmten Mitgliedstaat praktisch unmöglich ist oder weil es besondere Gründe gibt, aus denen der Mitgliedstaat eine spätere Markteinführung wünscht.~~ **[Abänd. 40]**

(57) ~~Wenn~~ Die ***Beantragung der Preisfestsetzung und Kostenerstattung in den*** Mitgliedstaaten ~~Unterlagen in Bezug auf die Verlängerung des Datenschutzes zum Zweck der Abgabe von Arzneimitteln in allen Mitgliedstaaten, in denen eine Zulassung gültig ist, ausstellen, und insbesondere wenn sie erklären, auf die Bedingungen für eine solche Verlängerung zu verzichten, so~~ berührt ~~dies~~ zu keinem Zeitpunkt die Befugnisse der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Versorgung, die Festsetzung der Preise für Arzneimittel oder ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme. ~~Die Mitgliedstaaten verzichten nicht auf die Möglichkeit, um die Freigabe oder Abgabe des betreffenden Arzneimittels zu irgendeinem Zeitpunkt vor, während oder nach der Verlängerung des Datenschutzzeitraums zu ersuchen.~~ **[Abänd. 41]**

(58) Durch die Aufnahme von Arzneimitteln in eine Positivliste von Arzneimitteln, die gemäß der Richtlinie 89/105/EWG ***des Rates*** ([15]) unter das staatliche Krankenversicherungssystem fallen, kann die Abgabe auf alternative Weise nachgewiesen werden. Die diesbezüglichen Verhandlungen zwischen den Unternehmen und dem Mitgliedstaat sollten nach Treu und Glauben geführt werden***, und alle Parteien sollten die in der Richtlinie 89/105/EWG festgelegten Fristen einhalten***. **[Abänd. 42]**

(58a) Die grenzüberschreitende Gesundheitsversorgung ist für Patienten ein wichtiger Weg, um Zugang zu Arzneimitteln zu erhalten, die ihnen sonst vielleicht nicht zur Verfügung stünden. Um den Zugang zu Arzneimitteln zu erleichtern, insbesondere bei kleinen Patientenpopulationen, etwa im Fall von Kinderkrankheiten oder seltenen Krankheiten, bei denen häufig eine Benachteiligung hinsichtlich des Zugangs zu Arzneimitteln besteht, oder wenn die Verabreichung eines Arzneimittels besondere Kompetenzen oder eine besondere Infrastruktur erfordert, sollte die vollständige Umsetzung der Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates ([16]) ***unterstützt werden. Dabei sind alle alternativen Möglichkeiten, die Arzneimittel für Patienten zugänglich zu machen, zu berücksichtigen. Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten sollten daher die NCAPR nutzen, um sich über bewährte Verfahren in Bezug auf die Umsetzung von Vereinbarungen und Verhandlungen über den grenzüberschreitenden Zugang auszutauschen und diese gemeinsam anzuwenden.*** **[Abänd. 43]**

~~(59) Ein Mitgliedstaat, der der Auffassung ist, dass die Voraussetzungen der Abgabe für sein Hoheitsgebiet nicht erfüllt sind, sollte spätestens im Verfahren des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel eine begründete Erklärung vorlegen, dass die mit der Gewährung des entsprechenden Anreizes verbundene Änderung nicht eingehalten wurde.~~ **[Abänd. 44]**

(60) Die Kommission und die Mitgliedstaaten überwachen kontinuierlich alle Daten und Erkenntnisse aus der Anwendung des Anreizsystems, um die Anwendung dieser Bestimmungen auch im Wege von Durchführungsrechtsakten zu verbessern. Die Kommission erstellt diesbezüglich eine Liste der nationalen Kontaktstellen.

(61) Wurde von einer zuständigen Behörde in der Union ***unter den im Unionsrecht und in internationalen Übereinkünften festgelegten Bedingungen*** eine Zwangslizenz ~~zur Bewältigung einer gesundheitlichen Notlage~~ erteilt, verhindert der ~~rechtliche Datenschutz~~***Unterlagenschutz***, sofern er noch in Kraft ist, möglicherweise die wirksame Anwendung der Zwangslizenz, da er die Zulassung von Generika und damit den Zugang zu den zur Bewältigung der Krise erforderlichen Arzneimitteln behindert. Aus diesem Grund sollten der ~~Datenschutz~~***Unterlagenschutz*** und der Marktschutz ausgesetzt werden~~, wenn eine Zwangslizenz zur Bewältigung einer gesundheitlichen Notlage erteilt wurde~~. Eine solche Aussetzung des ~~rechtlichen Datenschutzes~~***Unterlagenschutzes*** sollte nur in Bezug auf die erteilte Zwangslizenz und den Zwangslizenznehmer zulässig sein. Die Aussetzung muss dem Ziel, dem räumlichen Geltungsbereich, der Dauer und dem Gegenstand der erteilten Zwangslizenz entsprechen. **[Abänd. 45]**

(62) Die Aussetzung des ~~rechtlichen Datenschutzes~~***Unterlagenschutzes*** sollte nur für die Dauer der Zwangslizenz ***in den betreffenden Mitgliedstaaten, in denen die Zwangslizenz erteilt wurde,*** gewährt werden. Eine „Aussetzung" des ~~Datenschutzes~~***Unterlagenschutzes*** und des Marktschutzes im ~~Falle~~***Einklang mit*** einer ~~gesundheitlichen Notlage~~***Zwangslizenz, die von einer zuständigen Behörde in der Union unter den im Unionsrecht und in internationalen Übereinkünften festgelegten Bedingungen erteilt wurde,*** bedeutet, dass der ~~Datenschutz~~***Unterlagenschutz*** und der Marktschutz keine Auswirkungen auf den jeweiligen Lizenznehmer der Zwangslizenz haben, solange diese gilt. Nach Ablauf der Zwangslizenz werden der ~~Datenschutz~~***Unterlagenschutz*** und der Marktschutz

([15]) ***Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme (ABl. L 40 vom 11.2.1989, S. 8).***

([16]) ***Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (ABl. L 88 vom 4.4.2011, S. 45).***

wieder wirksam. Die Aussetzung sollte nicht zu einer Verlängerung der ursprünglichen Laufzeit führen. **[Abänd. 46]**

(63) Derzeit können Antragsteller, die eine Zulassung von Generika, Biosimilars, Hybridarzneimitteln und biohybriden Arzneimitteln beantragen, während das Referenzarzneimittel durch ein Patent oder ergänzendes Schutzzertifikat geschützt ist, Studien und Prüfungen durchführen sowie die sich daraus ergebenden praktischen Anforderungen erfüllen, die erforderlich sind, um eine Zulassung für diese Arzneimittel zu erhalten, ohne dass dies als Verletzung des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats angesehen wird. Diese begrenzte Ausnahme wird in der Union jedoch uneinheitlich angewandt, und zur Erleichterung des Markteintritts von Generika, Biosimilars, Hybridarzneimitteln und biohybriden Arzneimitteln, die sich auf ein Referenzarzneimittel stützen, wird es als notwendig erachtet, den Anwendungsbereich dieser begrenzten Ausnahme zu präzisieren, um eine harmonisierte Anwendung in allen Mitgliedstaaten sowohl in Bezug auf die Begünstigten als auch hinsichtlich der abgedeckten Tätigkeiten zu gewährleisten. Die Ausnahme muss sich auf die Durchführung von Studien, Prüfungen und anderen Tätigkeiten beschränken, die für das Zulassungsverfahren, die Beurteilung von Gesundheitstechnologien, die Beantragung der Preisfestsetzung und Kostenerstattung erforderlich sind, auch wenn dies eine Versuchsproduktion in erheblichem Umfang erfordern kann, um eine zuverlässige Herstellung nachzuweisen. Während der Schutzdauer des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats des Referenzarzneimittels dürfen die bei der Versuchsproduktion entstehenden Fertigarzneimittel, die für die Zwecke des Zulassungsverfahrens erhalten wurden, nicht gewerblich genutzt werden.

(64) Während dieses Zeitraums wird es ~~unter anderem~~ möglich sein, ***alle erforderlichen Maßnahmen zur Unterstützung eines raschen Zugangs zu Generika zu ergreifen und dazu unter anderem*** Studien zur Unterstützung der Preisfestsetzung und Kostenerstattung durchzuführen sowie patentgeschützte Wirkstoffe zum Zweck der Beantragung der Zulassung herzustellen oder zu erwerben; dies wird ***zu einem raschen Markteintritt von Arzneimitteln und insbesondere*** zum Markteintritt von Generika und Biosimilars am Tag des Ablaufs des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats beitragen. **[Abänd. 47]**

(65) ***Die rasche Verfügbarkeit von Generika und Biosimilars wurde in den Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der Europäischen Union und ihren Mitgliedstaaten*** [17]***, in den Schlussfolgerungen des Rates zum Thema „Zugang zu Arzneimitteln und Medizinprodukten – für eine stärkere und resilientere EU“*** [18] ***und in der Entschließung des Europäischen Parlaments vom 2. März 2017 zu den Optionen der EU, den Zugang zu Arzneimitteln zu verbessern*** [19]***, als Priorität hervorgehoben.*** Die zuständigen Behörden sollten die Validierung eines Zulassungsantrags, der sich auf Daten eines Referenzarzneimittels stützt, nur aus den in dieser Richtlinie dargelegten Gründen verweigern. Gleiches gilt für jede Entscheidung über die Erteilung, Änderung, Aussetzung, Beschränkung oder den Widerruf der Zulassung. Die zuständigen Behörden dürfen ihre Entscheidung nicht auf andere Gründe stützen. Diese Entscheidungen dürfen insbesondere nicht auf das Patent oder das ergänzende Schutzzertifikat des Referenzarzneimittels gestützt werden. ***Es ist daher angemessen, diese Praxis ausdrücklich zu verbieten.*** **[Abänd. 48]**

(65a) Das Konzept „Eine Gesundheit“ ist erforderlich, um gegen antimikrobielle Resistenz vorzugehen, wobei es sich um eine der größten aktuellen Gesundheitsgefahren handelt. Schätzungen zufolge sterben jährlich mehr als 35 000 Menschen in der Union bzw. im Europäischen Wirtschaftsraum und mehr als 1,2 Mio. Menschen weltweit unmittelbar an einer durch antibiotikaresistente Bakterien ausgelösten Infektion [20]***. Es ist ein hohes Maß an branchenübergreifender und globaler Zusammenarbeit erforderlich. Mit der vorliegenden Richtlinie werden koordinierte Maßnahmen eingeführt, um die Prävention und Minimierung von Umweltrisiken in der gesamten Lieferkette, bei der Verwendung und Entsorgung, bei der Sensibilisierung von Patienten, Verbrauchern und Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie bei der umsichtigen und verantwortungsvollen Verwendung von antimikrobiellen Mitteln sicherzustellen.*** **[Abänd. 49]**

(66) Zur Bewältigung der Herausforderung der antimikrobiellen Resistenzen sollten Packungen antimikrobieller Mittel die Menge enthalten, die für den maßgeblichen Therapiezyklus dieses Arzneimittels angemessen ist, ***soweit möglich einschließlich der Abgabe pro Einheit,*** und durch nationale Vorschriften über verschreibungspflichtige antimikrobielle Mittel sollte sichergestellt werden, dass diese in den in der Verschreibung beschriebenen Mengen abgegeben werden. ***Die Abgabe der exakt benötigten Anzahl von Einheiten könnte dazu beitragen, gegen antimikrobielle Resistenz vorzugehen und die Umweltbelastung zu verringern.*** **[Abänd. 50]**

([17]) ***ABl. C 269 vom 23.7.2016, S. 31.***
([18]) ***ABl. C 269 I vom 7.7.2021, S. 3.***
([19]) ***ABl. C 263 vom 25.7.2018, S. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis“ (Die globale Belastung durch die antimikrobielle Resistenz von Bakterien im Jahr 2019: eine systematische Analyse), Lancet, Bd. 399, Nr. 10325, S. 629-655.***

(67) Die Bereitstellung von Informationen über den angemessenen Einsatz sowie die angemessene Lagerung und Entsorgung antimikrobieller Mittel für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten liegt in der gemeinsamen Verantwortung der Zulassungsinhaber und der Mitgliedstaaten~~, die~~. ***Die Mitgliedstaaten sollten*** für ein geeignetes ~~Sammelsystem~~***Sammel- und Entsorgungssystem*** für alle Arzneimittel sorgen ~~sollten~~. **[Abänd. 51]**

(67a) Apotheker und andere Angehörige der Gesundheitsberufe sollten einen Beitrag zum verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln leisten, unter anderem durch Beratung hinsichtlich der umsichtigen Verwendung von Antibiotika und anderen antimikrobiellen Mitteln sowie ihrer ordnungsgemäßen Entsorgung. **[Abänd. 52]**

(68) Zwar wird der Einsatz antimikrobieller Mittel in dieser Richtlinie beschränkt, indem ~~bestimmte Kategorien antimikrobieller~~***Antibiotika und antimikrobielle*** Mittel***, bei denen das Risiko einer Resistenz festgestellt wurde,*** aufgrund der zunehmenden antimikrobiellen Resistenzen in der Union verschreibungspflichtig werden, doch sollten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten ~~weitere~~***eine Reihe weiterer*** Maßnahmen in Erwägung ziehen, ~~beispielsweise~~***darunter*** die Ausweitung der Verschreibungspflicht für antimikrobielle Mittel***, die Beschränkung der Verwendung bestimmter antimikrobieller Mittel auf den Einsatz in Krankenhäusern, die obligatorische Schulung von Angehörigen der Gesundheitsberufe hinsichtlich der Umweltauswirkungen der Verwendung von Arzneimitteln und des verantwortungsvollen Umgangs mit antimikrobiellen Mitteln*** oder die obligatorische Verwendung von Diagnosetests vor der Verschreibung. Die ***Mitgliedstaaten sollten ferner sicherstellen, dass im Einklang mit dem strategischen Ansatz der Europäischen Union für Arzneimittel in der Umwelt Maßnahmen getroffen werden, um angesichts der mit antimikrobieller Resistenz verbundenen Risiken und zur Vermeidung von Risiken für die Umwelt die Verschreibung von Antibiotika vor wirtschaftlichen Anreizen jeder Art, die Personen, die Arzneimittel verschreiben, direkt oder indirekt geboten werden, zu schützen. Die kombinierte Verwendung mehrerer antimikrobieller Wirkstoffe kann zudem ein besonderes Risiko im Hinblick auf die Entwicklung antimikrobieller Resistenz darstellen. Diese kombinierte Anwendung sollte daher nur in Ausnahmefällen verschrieben werden, wenn der Nutzen und das Risiko dieser Kombination in einem günstigen Verhältnis stehen. Die*** zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten sollten ***die Verfügbarkeit rascher Diagnosetests in den Mitgliedstaaten fördern und*** solche weiteren Maßnahmen je nach dem Ausmaß der antimikrobiellen Resistenzen in ihrem Hoheitsgebiet und den Bedürfnissen der Patienten in Betracht ziehen. **[Abänd. 53]**

(69) Die Verunreinigung von Gewässern und Böden mit Arzneimittelrückständen stellt ein zunehmendes Umweltproblem dar, und es liegt wissenschaftliche Evidenz dafür vor, dass das Vorhandensein dieser Stoffe in der Umwelt durch ihre Herstellung, Anwendung und Entsorgung eine Gefahr für die Umwelt und die öffentliche Gesundheit darstellt. Die Bewertung der Rechtsvorschriften ergab, dass die bestehenden Maßnahmen zur Verringerung der Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Umwelt und die öffentliche Gesundheit während ihres Lebenszyklus verstärkt werden müssen. Die Maßnahmen im Rahmen dieser ~~Verordnung~~***Richtlinie*** ergänzen die wichtigsten Umweltvorschriften, insbesondere die Wasserrahmenrichtlinie (2000/60/EG ([21])), die Richtlinie über Umweltqualitätsnormen (2008/105/EG ([22])), die Grundwasserrichtlinie (2006/118/EG ([23])), die Richtlinie über die Behandlung von kommunalem Abwasser (91/271/EWG ([24])), die Trinkwasserrichtlinie (2020/2184 ([25])) ~~und~~***,*** die Richtlinie über Industrieemissionen (2010/75/EU ([26])) ***und die Abfallrahmenrichtlinie (2008/98/EG*** ([27])**)**. **[Abänd. 54]**

(69a) Die Emission von Wirkstoffen während der Herstellung kann eine Gefahr für die Umwelt und die öffentliche Gesundheit darstellen. Daher sollten die Umweltrisiken beurteilt und während des gesamten Lebenszyklus von Arzneimitteln, von der Herstellung über die Verwendung bis hin zur Entsorgung, angegangen werden. **[Abänd. 55]**

(69b) Einheitliche Verpackungen von Arzneimitteln, insbesondere in Krankenhausapotheken, in denen diese Arzneimittel lose verpackt sind und ausgegeben werden, könnten zu einer Verringerung des verwendeten Verpackungsmaterials und damit des ökologischen Fußabdrucks von Arzneimitteln, einschließlich der damit verbundenen Abfälle, beitragen. Sie können auch zur Verringerung von Arzneimittelengpässen und antimikrobieller Resistenz beitragen. Die Verwendung von Einzeldosiseinheiten, die alle einschlägigen

([21]) Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Oktober 2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik (ABl. L 327 vom 22.12.2000, S. 1).

([22]) Richtlinie 2008/105/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Umweltqualitätsnormen im Bereich der Wasserpolitik und zur Änderung und anschließenden Aufhebung der Richtlinien des Rates 82/176/EWG, 83/513/EWG, 84/156/EWG, 84/491/EWG und 86/280/EWG sowie zur Änderung der Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 348 vom 24.12.2008, S. 84).

([23]) Richtlinie 2006/118/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 zum Schutz des Grundwassers vor Verschmutzung und Verschlechterung (ABl. L 372 vom 27.12.2006, S. 19).

([24]) Richtlinie 91/271/EWG des Rates vom 21. Mai 1991 über die Behandlung von kommunalem Abwasser (ABl. L 135 vom 30.5.1991, S. 40).

([25]) Richtlinie (EU) 2020/2184 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2020 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Neufassung) (ABl. L 435 vom 23.12.2020, S. 1).

([26]) Richtlinie 2010/75/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. November 2010 über Industrieemissionen (integrierte Vermeidung und Verminderung der Umweltverschmutzung) (Neufassung) (ABl. L 334 vom 17.12.2010, S. 17).

([27]) ***Richtlinie 2008/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 19. November 2008 über Abfälle und zur Aufhebung bestimmter Richtlinien (ABl. L 312 vom 22.11.2008, S. 3).***

Informationen enthalten, könnte im Krankenhausumfeld zudem eine Verbesserung hinsichtlich des Risikos von Medikationsfehlern und damit einen erhöhten Patientenschutz bewirken. Die Mitgliedstaaten sollten die Verwendung von Einzeldosierungen in zugeschnittenen Blisterverpackungen im Krankenhausumfeld und erforderlichenfalls schrittweise bei der Abgabe in Apotheken fördern. **[Abänd. 56]**

(69c) Durch die Verwendung von Human- und Tierarzneimitteln, einschließlich antimikrobieller Mittel, hat deren Konzentration in vielen Umweltreservoiren wie Böden, Sedimenten und Gewässern in den letzten 20 Jahren zugenommen, und ihre Konzentration in der Umwelt wird aufgrund des Wachstums und der Alterung der Bevölkerung voraussichtlich weiter steigen. Die Ableitung von Arzneimitteln in die Umwelt kann nicht nur Ökosysteme sowie die Tier- und Pflanzenwelt schädigen, sondern auch die Wirksamkeit dieser Arzneimittel untergraben. Die chemische und metabolische Stabilität bestimmter Arzneimittel bedeutet, dass bis zu 90 % ihrer Wirkstoffe nach Gebrauch in ihrer ursprünglichen Form in die Umwelt gelangen. **[Abänd. 57]**

(70) Anträge auf Zulassung von Arzneimitteln in der Union sollten eine Umweltverträglichkeitsprüfung und Maßnahmen zur Risikominderung umfassen. Legt der Antragsteller keine vollständige oder hinreichend begründete Umweltverträglichkeitsprüfung vor oder schlägt er keine Maßnahmen zur Risikominderung vor, um die bei der Umweltverträglichkeitsprüfung ermittelten Risiken ausreichend zu bewältigen, sollte die Zulassung versagt werden. Die Umweltverträglichkeitsprüfung sollte aktualisiert werden, sobald neue Daten oder Erkenntnisse über relevante Risiken verfügbar werden.

(70a) In Ausnahmefällen, in denen die Umweltverträglichkeitsprüfung aufgrund fehlender Daten unvollständig ist und der Zulassungsinhaber dies hinreichend begründen und nachweisen kann, sollte das Inverkehrbringen des Arzneimittels im Interesse der öffentlichen Gesundheit unter bestimmten Bedingungen und mit bestimmten Verpflichtungen nach der Zulassung dennoch möglich sein. Wurde ein Arzneimittel zugelassen und ist die Umweltverträglichkeitsprüfung aufgrund fehlender Daten unvollständig, sollte der Zulassungsinhaber die vervollständigte Umweltverträglichkeitsprüfung innerhalb der mit den Behörden vereinbarten Frist vorlegen und alle anderen Verpflichtungen nach der Zulassung erfüllen. **[Abänd. 58]**

(71) Antragsteller sollten die Umweltverträglichkeitsprüfungen anderer EU-Rechtsrahmen berücksichtigen, die möglicherweise für Chemikalien gelten, auf deren Einsatz sie angewiesen sind. Zusätzlich zu dieser Verordnung gibt es vier weitere wichtige Rahmen: i) Industriechemikalien, REACH (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006); ii) Biozide (Verordnung (EG) Nr. 528/2012); iii) Pestizide (Verordnung (EG) Nr. 1107/2009); iv) Tierarzneimittel (Verordnung (EU) 2019/6). Im Rahmen des Grünen Deals hat die Kommission ein Konzept für Chemikalien vorgeschlagen, bei dem ein einzelner Stoff nur einmal beurteilt wird („one substance – one assessment“) ([28]), um die Effizienz des Registrierungssystems zu steigern, Kosten zu senken und unnötige Tierversuche zu reduzieren. ***Die Umweltverträglichkeitsprüfung deckt die mit der Herstellung verbundenen Risiken ab. Die Einhaltung der einschlägigen Rechtsvorschriften der Union und der Mitgliedstaaten in Bezug auf den Umweltschutz während der Herstellungsphase sollte generell als einschlägige Maßnahme zur Risikominderung in Bezug auf die Herstellung betrachtet werden. Dies sollte auch für die Herstellung in Drittländern gelten, die ein dem der Union gleichwertiges Umweltschutzniveau aufweisen. Mit umweltfreundlicheren Arzneimitteln würde ein positiver Beitrag zur menschlichen Gesundheit geleistet.*** **[Abänd. 59]**

(72) Emissionen und Einleitungen antimikrobieller Wirkstoffe von Produktionsstandorten in die Umwelt können zu antimikrobiellen Resistenzen (AMR) führen; unabhängig davon, wo die Emissionen und Einleitungen erfolgen, ist dies ein Problem weltweiter Tragweite. Daher sollte der Anwendungsbereich der Umweltverträglichkeitsprüfung auf das Risiko antimikrobieller Resistenzen durch Selektion während des gesamten Lebenszyklus antimikrobieller Mittel, einschließlich der Herstellung, ausgeweitet werden. ***Zum Zeitpunkt der Annahme der vorliegenden Richtlinie gibt es für die Zwecke der Umweltverträglichkeitsprüfung keine wissenschaftlich vereinbarte Methode zur Messung der antimikrobiellen Resistenz außer für Antibiotikaresistenz. Die Kommission sollte daher nach Konsultation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und der Europäischen Umweltagentur (EUA) Leitlinien für die Durchführung von Umweltverträglichkeitsprüfungen zur Selektion antimikrobieller Resistenzen für andere Mikroben als Bakterien herausgeben.*** **[Abänd. 60]**

(73) Der Vorschlag umfasst auch Bestimmungen für einen risikobasierten Ansatz hinsichtlich der Pflichten der Zulassungsinhaber in Bezug auf die Umweltverträglichkeitsprüfung vor Oktober 2005 sowie für die Einrichtung eines die Umweltverträglichkeitsprüfung betreffenden Monografiesystems für Wirkstoffe. Dieses die Umweltverträglichkeitsprüfung betreffende Monografiesystem sollte Antragstellern zur Verfügung stehen, wenn sie eine Umweltrisikobewertung für einen neuen Antrag durchführen.

([28]) Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament, den Europäischen Rat, den Rat, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen, Der europäische Grüne Deal, Brüssel (2019), COM(2019) ~~640 final~~**0640**.

(74) Für Arzneimittel, die vor Oktober 2005 ohne eine Umweltverträglichkeitsprüfung zugelassen wurden, sollten besondere Bestimmungen eingeführt werden, um ein risikobasiertes Priorisierungsprogramm für die Vorlage oder Aktualisierung einer Umweltverträglichkeitsprüfung durch die Zulassungsinhaber einzurichten.

(74a) Gemäß dem Übereinkommen von Aarhus über den Zugang zu Informationen, die Öffentlichkeitsbeteiligung an Entscheidungsverfahren und den Zugang zu Gerichten in Umweltangelegenheiten ([29]) hat die Öffentlichkeit das Recht, Informationen über Umweltangelegenheiten zu erhalten, auch über die Umweltverträglichkeitsprüfung eines Arzneimittels. **[Abänd. 61]**

(75) Zypern, Irland, Malta und Nordirland sind seit jeher auf die Lieferung von Arzneimitteln aus anderen Teilen oder über andere Teile des Vereinigten Königreichs als Nordirland angewiesen. Nach dem Austritt des Vereinigten Königreichs Großbritannien und Nordirland aus der Europäischen Union und der Europäischen Atomgemeinschaft müssen in dieser Richtlinie zur Vermeidung von Engpässen bei Arzneimitteln und letztlich zur Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus spezifische Ausnahmeregelungen für Arzneimittel vorgesehen werden, die aus anderen Teilen oder über andere Teile des Vereinigten Königreichs als Nordirland an Zypern, Irland, Malta und Nordirland geliefert werden. Um eine einheitliche Anwendung des Unionsrechts in den Mitgliedstaaten zu gewährleisten, sollten die in Zypern, Irland und Malta geltenden Ausnahmeregelungen nur befristet sein.

(76) Damit sichergestellt wird, dass alle Kinder in der Union Zugang zu den speziell für die pädiatrische Anwendung zugelassenen Arzneimitteln haben, sollte der Zulassungsinhaber, wenn ein gebilligtes pädiatrisches Prüfkonzept zur Zulassung einer pädiatrischen Indikation für ein bereits für andere therapeutische Indikationen zugelassenes Arzneimittel geführt hat, verpflichtet sein, innerhalb von zwei Jahren nach Zulassung der Indikation das Arzneimittel auf denselben Märkten in den Verkehr zu bringen.

(77) Im Interesse der öffentlichen Gesundheit ist es notwendig, sicherzustellen, dass stets sichere und wirksame, für eine pädiatrische Indikation zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen. Folglich sollten für den Fall, dass der Zulassungsinhaber eines derartigen Arzneimittels beabsichtigt, das Arzneimittel vom Markt zu nehmen, Vorkehrungen getroffen werden, damit die pädiatrische Population weiterhin Zugang zu dem Arzneimittel hat. Deshalb sollte die Agentur rechtzeitig von einer solchen Absicht unterrichtet werden, und sie sollte ihrerseits die Öffentlichkeit darüber informieren.

(78) Zur Vermeidung unnötiger administrativer und finanzieller Belastungen sowohl für die Zulassungsinhaber als auch für die zuständigen Behörden sollten im Einklang mit dem Grundsatz „standardmäßig digital" bestimmte Rationalisierungsmaßnahmen eingeführt werden. Die elektronische Einreichung von Anträgen auf Zulassung sowie auf Änderungen der Zulassungsbedingungen sollte eingeführt werden.

(79) In der Regel sollten für Generika und Biosimilars keine Risikomanagementpläne erstellt und eingereicht werden, da das Referenzarzneimittel über einen solchen Plan verfügt; dies gilt nicht in Sonderfällen, in denen ein Risikomanagementplan vorgelegt werden sollte. Darüber hinaus sollte eine Zulassung im Regelfall unbefristet erteilt werden; wenn es in hinreichend begründeten Fällen im Zusammenhang mit der Sicherheit des Arzneimittels erforderlich ist, kann die Zulassung ausnahmsweise einer einmaligen Verlängerung unterliegen.

(80) Bei einer Gefahr für die öffentliche Gesundheit sollten der Zulassungsinhaber oder die zuständigen Behörden von sich aus Notfallmaßnahmen in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit vorsehen können. In einem solchen Fall sollte jede Mehrfachprüfung vermieden werden, wenn das Befassungsverfahren eingeleitet wird.

(81) Damit der Patientenbedarf gedeckt werden kann, gehen immer mehr innovative Arzneimittel aus anderen Produkten hervor oder werden mit anderen Produkten kombiniert, für deren Herstellung, Prüfung oder Regelung mehr als ein Rechtsrahmen der Union gelten können. Ebenso werden dieselben Standorte zunehmend von Behörden überwacht, die auf der Grundlage unterschiedlicher Rechtsrahmen der Union eingerichtet wurden. Zur Sicherstellung einer sicheren und effizienten Herstellung und Überwachung solcher Produkte und zur Ermöglichung einer angemessenen Abgabe an die Patienten ist Kohärenz zu gewährleisten. Kohärenz und eine ausreichende Abstimmung können nur durch eine angemessene Zusammenarbeit bei der Entwicklung der nach den verschiedenen Rechtsrahmen der Union angewandten Verfahren und Grundsätze gewährleistet werden. Daher sollte eine angemessene Zusammenarbeit in mehrere Bestimmungen dieser Richtlinie eingebettet werden, z. B. in Bezug auf die Beratung hinsichtlich der Einstufung, die Aufsicht oder die Ausarbeitung von Leitlinien.

([29]) ABl. L 124 vom 17.5.2005, S. 4.

(82) In Bezug auf Produkte, bei denen ein Arzneimittel und ein Medizinprodukt kombiniert werden, sollte die Anwendbarkeit der beiden jeweiligen Regulierungsrahmen festgelegt und die angemessene Interaktion zwischen den beiden geltenden Rechtsrahmen sichergestellt werden. Gleiches sollte für Kombinationen von Arzneimitteln und anderen Produkten als Medizinprodukten gelten.

(83) Damit die zuständigen Behörden im Falle fester Kombinationen eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt oder von Kombinationen eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt über alle für deren Beurteilung erforderlichen Informationen verfügen, legt der Antragsteller Daten vor, die die sichere und wirksame Anwendung der festen Kombination des Arzneimittels mit dem Medizinprodukt oder der Kombination des Arzneimittels mit dem Nicht-Medizinprodukt belegen. Die zuständige Behörde sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der festen Kombination unter Berücksichtigung der Eignung der Anwendung des Arzneimittels zusammen mit dem Medizinprodukt oder dem Nicht-Medizinprodukt beurteilen.

(84) Damit die zuständigen Behörden über alle Informationen verfügen, die sie für die Beurteilung von Arzneimitteln benötigen, die ausschließlich mit einem Medizinprodukt angewendet werden (d. h. Arzneimittel, die in einer Verpackung mit einem Medizinprodukt angeboten werden, oder die zusammen mit einem Medizinprodukt anzuwenden sind, auf das in der Fachinformation Bezug genommen wird), legt der Antragsteller Daten über die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels unter Berücksichtigung seiner Anwendung mit dem Medizinprodukt vor. Die zuständige Behörde sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels auch unter Berücksichtigung der Anwendung des Arzneimittels zusammen mit dem Medizinprodukt beurteilen.

(85) In der Richtlinie wird auch klargestellt, dass ein Medizinprodukt, das Teil einer festen Kombination ist, die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates ([30]) erfüllen muss. Ein Medizinprodukt, das ausschließlich mit einem Medizinprodukt verwendet wird, muss alle Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 erfüllen. Ein Arzneimittel, das ausschließlich mit einem Medizinprodukt verwendet wird und dem im Rahmen des Produkts keine unterstützende Funktion zukommt, muss unbeschadet der spezifischen Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 den Anforderungen dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] entsprechen, wobei seine Anwendung mit dem Medizinprodukt zu berücksichtigen ist.

(86) Die zuständige Behörde sollte den Antragsteller in Bezug auf alle diese Produkte (feste Kombinationen eines Arzneimittels und eines Medizinprodukts, Arzneimittel, die ausschließlich mit Medizinprodukten verwendet werden, und Kombinationen eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt) auch zur Übermittlung aller erforderlichen zusätzlichen Informationen auffordern können, und der Antragsteller sollte verpflichtet sein, alle angeforderten Informationen vorzulegen. Unbeschadet der spezifischen Anforderungen der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] legt der Antragsteller, der die Zulassung eines Arzneimittels beantragt, das ausschließlich mit einem Medizinprodukt verwendet wird und dem im Rahmen des Produkts keine unterstützende Funktion zukommt, auf Verlangen der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der Verwendung des Medizinprodukts in Verbindung mit dem Arzneimittel alle zusätzlichen Informationen im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt vor, die für die Überwachung des Arzneimittels nach der Zulassung maßgeblich sind.

(87) Bei festen Kombinationen eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt und bei Kombinationen eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt sollte der Zulassungsinhaber in Bezug auf die Übereinstimmung des Arzneimittels mit den Anforderungen dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] auch die Gesamtverantwortung für das vollständige Produkt tragen und die Koordinierung des Informationsflusses zwischen den Sektoren während des gesamten Beurteilungsverfahrens und des Lebenszyklus des Arzneimittels sicherstellen.

(88) Damit die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels auf allen Stufen der Herstellung und des Vertriebs gewährleistet wird, ist der Zulassungsinhaber dafür verantwortlich, erforderlichenfalls einen Wirkstoff, Hilfsstoff oder jeden anderen Stoff zurückzuverfolgen, der bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendet wird und der dazu bestimmt ist oder von dem erwartet werden kann, dass er in einem Arzneimittel enthalten ist, z. B. Verunreinigungen, Abbauprodukte oder Kontaminanten.

([30]) Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1).

(89) Im Interesse der öffentlichen Gesundheit sollten die Zulassungsinhaber in der Lage sein, auf allen Stufen der Herstellung und des Vertriebs die Rückverfolgbarkeit jedes Stoffes zu gewährleisten, der in einem Arzneimittel verwendet wird, der dazu bestimmt ist oder von dem erwartet werden kann, dass er in einem Arzneimittel enthalten ist, und jede natürliche oder juristische Person zu benennen, von der sie diese Stoffe bezogen haben. Daher sollten Verfahren und Systeme für die Bereitstellung dieser Informationen eingerichtet werden, falls dies im Hinblick auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit von Arzneimitteln erforderlich sein sollte.

(90) Es wird anerkannt, dass die Entwicklung von Arzneimitteln ein Bereich ist, in dem sowohl die Wissenschaft als auch die Technologie ständig fortschreiten. In den letzten Jahrzehnten sind neue Kategorien von Arzneimitteln aufgekommen, von biologischen Arzneimitteln über Biosimilars bis hin zu Arzneimitteln für neuartige Therapien und – in der Zukunft – Phagentherapien. Für diese Produktkategorien können in einigen Fällen angepasste Vorschriften erforderlich sein, um ihren besonderen Merkmalen in vollem Umfang Rechnung zu tragen. Aus diesem Grund sollte ein zukunftsorientierter Rechtsrahmen Bestimmungen enthalten, die solche Anpassungen vorbehaltlich strenger Kriterien und im Rahmen einer Ermächtigung der Kommission auf der Grundlage des wissenschaftlichen Inputs der Europäischen Arzneimittel-Agentur ermöglichen.

(91) Diese Anpassungen können im Vergleich zu Standardarzneimitteln angepasste, erweiterte, ausgesetzte oder aufgeschobene Anforderungen nach sich ziehen. Sie könnten insbesondere Änderungen der Anforderungen an das Dossier für solche Arzneimittel, Änderungen der Art und Weise, wie ihre Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von den Antragstellern nachgewiesen wird, oder maßgeschneiderte Herstellungskontrollen und Anforderungen an die gute Herstellungspraxis sowie zusätzliche Kontrollmethoden vor und während ihrer Verabreichung und Anwendung umfassen. Die Anpassungen sollten jedoch nicht über das Maß hinausgehen, das zur Erreichung des Ziels der Anpassung an die besonderen Merkmale erforderlich ist.

(92) Zur Verbesserung der Vorsorge und Reaktionsfähigkeit in Bezug auf Gesundheitsgefahren, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten antimikrobieller Resistenzen, können Anpassungen der Rahmenbedingungen von Relevanz sein, um die rasche Änderung der Zusammensetzung antimikrobieller Mittel zur Erhaltung ihrer Wirksamkeit zu erleichtern. Die Nutzung etablierter Plattformen würde eine effiziente und rechtzeitige Anpassung dieser Arzneimittel an den klinischen Kontext ermöglichen.

(93) Um den Ressourceneinsatz sowohl für Antragsteller von Zulassungsanträgen als auch für die zuständigen Behörden zu optimieren und eine Mehrfachbeurteilung chemischer Wirkstoffe von Arzneimitteln***, was Zell- und Gentherapien einschließt,*** zu vermeiden, sollten sich die Antragsteller auf eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation oder eine Monografie des Europäischen Arzneibuchs stützen können, anstatt die einschlägigen Daten gemäß Anhang II vorzulegen. Eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation kann von der Agentur erteilt werden, wenn die einschlägigen Daten über den betreffenden Wirkstoff nicht bereits in einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder in einer anderen Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation erfasst sind. Die Kommission sollte befugt sein, das Verfahren für die einheitliche Beurteilung einer Wirkstoff-Stammdokumentation festzulegen. Um den Ressourceneinsatz weiter zu optimieren, sollte die Kommission befugt sein, die Verwendung eines Bescheinigungssystems auch für zusätzliche ***Stammdokumentationen, darunter*** Qualitäts-Stammdokumentationen***,*** zuzulassen, d. h. für andere Wirkstoffe als chemische Wirkstoffe oder für andere bei der Herstellung eines Arzneimittels vorliegende oder verwendete Stoffe, die gemäß Anhang II erforderlich sind, z. B. im Fall von neuartigen Hilfsstoffen, Adjuvantien, ***Rohstoffen, viralen Vektoren und anderen Ausgangsstoffen, Wachstumsmedien,*** radiopharmazeutischen Vorläufersubstanzen und Zwischenprodukten von Wirkstoffen, wenn das Zwischenprodukt für sich genommen ein chemischer Wirkstoff ist oder in Verbindung mit einem biologischen Stoff verwendet wird***, sowie für Roh- und Ausgangsstoffe, die für die Herstellung von Zell- und Gentherapien verwendet werden***. **[Abänd. 62]**

(94) Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und der rechtlichen Kohärenz sowie zur Verringerung des Verwaltungsaufwands und zur Verbesserung der Rechtssicherheit für die Wirtschaftsteilnehmer sollten für Änderungen aller Arten von Zulassungen harmonisierte Vorschriften gelten.

(95) Die Bedingungen der Zulassung eines Arzneimittels können geändert werden, nachdem die Zulassung erteilt wurde. Über die in dieser Richtlinie festgelegten wesentlichen Elemente einer solchen Änderung hinaus sollte die Kommission auch befugt sein, diese Elemente durch die Festlegung weiterer erforderlicher Elemente zu ergänzen, das System an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt, einschließlich der Digitalisierung, anzupassen und sicherzustellen, dass unnötiger Verwaltungsaufwand sowohl für die Zulassungsinhaber als auch für die zuständigen Behörden vermieden wird.

(96) Wissenschaftliche und technologische Fortschritte bei der Datenanalyse und der Dateninfrastruktur bieten wertvolle Unterstützung für die Entwicklung, Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln. Der digitale Wandel hat sich auf die Entscheidungsfindung in Regulierungsfragen ausgewirkt, da sie stärker datengesteuert erfolgt und sich die Möglichkeiten für Regulierungsbehörden, im Verlauf des Lebenszyklus eines Arzneimittels auf Evidenz zuzugreifen,

vervielfacht haben. Mit dieser Richtlinie wird die Fähigkeit der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten anerkannt, auf nicht vom Antragsteller oder Zulassungsinhaber eingereichte Daten zuzugreifen und diese zu analysieren. Auf dieser Grundlage sollten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten proaktiv Aktualisierungen der Fachinformationen vornehmen, wenn sich neue Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels auswirken.

(97) Der Zugang zu individuellen Patientendaten aus klinischen Studien in einem strukturierten Format, das statistische Analysen ermöglicht, ist wertvoll, um den Regulierungsbehörden das Verständnis der vorgelegten Evidenz zu erleichtern und sie bei regulatorischen Entscheidungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels zu unterstützen. Die Aufnahme einer solchen Möglichkeit in die Rechtsvorschriften ist wichtig, um datengestützte Nutzen-Risiko-Bewertungen in allen Phasen des Lebenszyklus eines Arzneimittels weiter zu ermöglichen. Mit dieser Richtlinie wird den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten daher die Befugnis übertragen, solche Daten im Rahmen der Bewertung von Erstanträgen auf Zulassung und von Anträgen nach der Zulassung anzufordern. Da es sich bei Gesundheitsdaten um sensible Daten handelt, sollten die zuständigen Behörden bei der Datenverarbeitung Sicherheitsvorkehrungen treffen und sicherstellen, dass sie die allgemeinen Datenschutzgrundsätze der Rechtmäßigkeit, Verarbeitung nach Treu und Glauben, Transparenz, Zweckbindung, Datenminimierung, Richtigkeit, Speicherbegrenzung, Integrität und Vertraulichkeit wahren. Wenn die Verarbeitung personenbezogener Daten für die Zwecke der vorliegenden Richtlinie erforderlich ist, sollte diese Verarbeitung nach Maßgabe des Unionsrechts zum Schutz personenbezogener Daten erfolgen. Die Verarbeitung personenbezogener Daten auf der Grundlage der vorliegenden Richtlinie sollte gemäß der Verordnung (EU) 2016/679 ([31]) und der Verordnung (EU) 2018/1725 ([32]) des Europäischen Parlaments und des Rates erfolgen.

(98) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind Pharmakovigilanz-Vorschriften erforderlich, damit Nebenwirkungen der in der Union in Verkehr gebrachten Arzneimittel vermieden, entdeckt und beurteilt werden können, da das vollständige Sicherheitsprofil eines Arzneimittels erst nach seinem Inverkehrbringen erkannt werden kann.

(99) Wenn die Sicherheit von Arzneimitteln dauerhaft sichergestellt werden soll, ist es erforderlich, dafür zu sorgen, dass die Pharmakovigilanz-Systeme in der Union permanent an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden.

(100) Es ist erforderlich, dass Änderungen aufgrund einer internationalen Harmonisierung von Begriffsbestimmungen, Terminologie und technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz ebenfalls berücksichtigt werden.

(101) Informationen über Nebenwirkungen von in der Union vertriebenen Arzneimitteln sollten häufiger mithilfe elektronischer Kommunikationsnetze übermittelt werden, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen. ***In diesem Zusammenhang sollten die Mitgliedstaaten bestrebt sein, die Interessenträger, die unerwünschte Wirkungen melden, direkt zu informieren, falls das Sicherheitsprofil der Arzneimittel aktualisiert wurde.*** **[Abänd. 63]**

(102) Die Union hat ein Interesse daran, dass Systeme zur Überwachung von Arzneimitteln, die im zentralisierten Verfahren zugelassen werden, und solchen, die gemäß anderen Verfahren zugelassen werden, miteinander vereinbar sind.

(103) Die Zulassungsinhaber sollten bei den von ihnen vertriebenen Arzneimitteln die proaktive Verantwortung für eine laufende pharmakologische Überwachung übernehmen.

(104) Die Verwendung von Farbstoffen in Human- und Tierarzneimitteln ist derzeit durch die Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([33]) geregelt und beschränkt sich auf die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über Lebensmittelzusatzstoffe ([34]) zugelassenen Farbstoffe, für die in der Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission ([35]) Spezifikationen festgelegt sind. Die

([31]) Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung) (ABl. L 119 vom 4.5.2016, S. 1).

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

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

([34]) Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe (ABl. L 354 vom 31.12.2008, S. 16).

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

Verwendung anderer Hilfsstoffe als Farbstoffe in Arzneimitteln unterliegt den Vorschriften der Union über Arzneimittel und wird als Teil des Nutzen-Risiko-Profils eines Arzneimittels bewertet.

(105) Die Erfahrung hat gezeigt, dass der Grundsatz der Verwendung der als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassenen Farbstoffe in Arzneimitteln bis zu einem gewissen Grad beibehalten werden muss. Es ist jedoch auch angezeigt, eine spezifische Bewertung der Verwendung des Farbstoffs in Arzneimitteln vorzusehen, wenn ein Lebensmittelzusatzstoff aus der Unionsliste der Lebensmittelzusatzstoffe gestrichen wird. Daher sollte die EMA in diesem speziellen Fall ihre eigene Bewertung der Verwendung des Farbstoffs in Arzneimitteln vornehmen, wobei sie dem EFSA-Gutachten und der diesem zugrunde liegenden wissenschaftlichen Evidenz sowie allen zusätzlichen wissenschaftlichen Erkenntnissen unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung in Arzneimitteln Rechnung trägt. Die EMA sollte auch für die Beachtung wissenschaftlicher Evidenz über Farbstoffe, die nur für bestimmte Arzneimittel verwendet werden, verantwortlich sein. Die Richtlinie 2009/35/EG sollte daher aufgehoben werden.

(106) Was Überwachung und Inspektionen anbelangt, so werden die Herstellung und Einfuhr von Ausgangsstoffen oder Zwischenstoffen und auch funktionalen Hilfsstoffen aufgrund ihrer den Wirkstoff unterstützenden Wirkung und ihrer möglichen Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel überwacht.

(107) Alle Vorschriften auf dem Gebiet der Herstellung und des Vertriebs von Arzneimitteln sollten in erster Linie dem Schutz der öffentlichen Gesundheit dienen.

(108) Die Überwachung und Kontrolle der Herstellung und des Vertriebs von Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten muss durch amtliche Vertreter der zuständigen Behörden erfolgen, die bestimmte Mindestqualifikationen erfüllen.

(109) Es kann Fälle geben, in denen Schritte der Herstellung oder Testung von Arzneimitteln an Standorten in der Nähe von Patienten erfolgen müssen, z. B. im Fall von Arzneimitteln für neuartige Therapien, die eine kurze Haltbarkeitsdauer haben. In solchen Fällen müssen diese Herstellungs- oder Testschritte möglicherweise dezentral an mehreren Standorten stattfinden, um Patienten in der gesamten Union zu erreichen. Wenn die Herstellungs- oder Testschritte dezentralisiert sind, sollten sie unter der Verantwortung der sachkundigen Person eines zugelassenen zentralen Standorts durchgeführt werden***. Um ein reibungsloses Funktionieren der dezentralen Standorte gemäß diesem Rahmen mit den für andere Rechtsrahmen der Union relevanten Tätigkeiten sicherzustellen, sollten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die den dezentralen Standort beaufsichtigen, ihre Tätigkeiten und Aufsichtsaufgaben mit den zuständigen Behörden koordinieren, die für die Überwachung der Herstellungs- oder Prüftätigkeiten gemäß anderen Rechtsakten der Union verantwortlich sind***. Für die dezentralen Standorte sollte die Herstellungserlaubnis genügen, die dem relevanten zentralen Standort erteilt wurde, aber die dezentralen Standorte sollten von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der dezentrale Standort niedergelassen ist, registriert werden. Bei Arzneimitteln, die autologe SoHO enthalten, daraus bestehen oder daraus gewonnen werden, müssen die dezentralen Standorte für die Tätigkeiten der Überprüfung der Anamnese der Spender und Beurteilung ihrer Eignung, der Spendertestung und der Gewinnung oder im Fall von Produkten, die zur autologen Verwendung hergestellt werden, nur für die Gewinnung als SoHO-Einrichtung im Sinne der Begriffsbestimmung in der [SoHO-Verordnung] und gemäß dieser Verordnung registriert werden. **[Abänd. 64]**

(110) Die Qualität der Arzneimittel, die in der Union hergestellt oder bereitgestellt werden, sollte durch die Anforderung gewährleistet werden, dass die darin enthaltenen Wirkstoffe den für diese Arzneimittel geltenden Grundsätzen der guten Herstellungspraxis entsprechen. Es hat sich als notwendig erwiesen, die Unionsvorschriften über Inspektionen zu verschärfen und eine Datenbank der Union mit den Ergebnissen dieser Inspektionen zu erstellen.

(111) Es ist von grundlegender Bedeutung, dass die einschlägigen Stellen die Einhaltung der Rechtsvorschriften über die Herstellung, den Vertrieb und die Anwendung von Arzneimitteln anhand eines Überwachungssystems überprüfen, um sicherzustellen, dass die Ziele dieser Richtlinie wirksam erreicht werden. Daher sollten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten befugt sein, im Rahmen des Überwachungssystems auf allen Stufen der Herstellung, des Vertriebs und der Anwendung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen Vor-Ort-Inspektionen oder Ferninspektionen durchzuführen, und sie sollten sich auf die Ergebnisse der Inspektionen verlassen können, die von den vertrauenswürdigen zuständigen Behörden von Drittländern durchgeführt wurden. Um die Wirksamkeit der Inspektionen zu wahren, sollten die zuständigen Behörden die Möglichkeit haben, gemeinsame und erforderlichenfalls auch unangekündigte Inspektionen durchzuführen.

(112) Die Kontrollhäufigkeit sollte von den zuständigen Behörden mit Blick auf das Risiko und das in unterschiedlichen Situationen erwartete Maß an Einhaltung von Vorschriften festgelegt werden. Dieser Ansatz sollte es diesen zuständigen Behörden erlauben, die Ressourcen dort einzusetzen, wo das Risiko am größten ist. In einigen Fällen sollte das Überwachungssystem unabhängig vom Risiko oder der vermuteten Abweichung von Vorschriften Anwendung finden, beispielsweise vor der Erteilung einer Herstellungserlaubnis.

(113) Im Rahmen des Verfahrens zur Bescheinigung der Eignung nach den Monografien des Europäischen Arzneibuchs („Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia“) überprüft das vom Europarat eingerichtete Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsfürsorge mittels Inspektionen, ob die vom Antragsteller eingereichten Daten bestätigen, dass Monografien geeignet sind, die chemische Reinheit, die mikrobiologische Qualität und das TSE-Risiko (falls zutreffend) zu kontrollieren. Außerdem prüft das Direktorat, ob die Herstellung im Einklang mit der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe erfolgt. Je nach dem Ergebnis der Inspektion wird vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsfürsorge oder von dem an der Inspektion teilnehmenden Mitgliedstaat eine Bescheinigung über die Einhaltung oder Nichteinhaltung der guten Herstellungspraxis ausgestellt.

(114) Jedes Unternehmen, das Arzneimittel herstellt oder einführt, sollte ein System schaffen, das gewährleistet, dass jede Arzneimittelinformation den für dieses Mittel genehmigten Anwendungsbedingungen entspricht.

(115) Die Bedingungen für die Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit müssen harmonisiert werden.

(116) Jede Person, die sich innerhalb der Union bewegt, darf eine angemessene Menge von Arzneimitteln mit sich führen, die sie rechtmäßig für ihren eigenen Bedarf erworben hat. Daher sollte es auch für eine Person, die in einem Mitgliedstaat niedergelassen ist, möglich sein, sich aus einem anderen Mitgliedstaat eine angemessene Menge von Arzneimitteln für ihren persönlichen Bedarf zuschicken zu lassen.

(117) Aufgrund der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] unterliegen bestimmte Arzneimittel einer Unionszulassung. In diesem Zusammenhang muss die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln, die der Unionszulassung unterliegen, festgelegt werden. Dies bedeutet, dass Kriterien festgelegt werden müssen, auf deren Grundlage die Union ihre Beschlüsse fasst.

(118) Es ist daher angezeigt, die wesentlichen für den Verschreibungsstatus von Arzneimitteln in der Union oder in dem betreffenden Mitgliedstaat anwendbaren Grundsätze zu harmonisieren, wobei von den Grundsätzen auszugehen ist, die der Europarat in diesem Bereich bereits aufgestellt hat, sowie von den abgeschlossenen Harmonisierungsarbeiten der Vereinten Nationen in Bezug auf psychotrope Stoffe oder Suchtstoffe – dem Einheits-Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 über Suchtstoffe und dem Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1971 über psychotrope Stoffe.

(119) Zahlreiche Vorgänge im Rahmen des Großhandelsvertriebs von Arzneimitteln können sich gleichzeitig über mehrere Mitgliedstaaten erstrecken.

(120) Es ist erforderlich, das gesamte Vertriebsnetz im Arzneimittelbereich von der Herstellung bzw. der Einfuhr in die Union bis hin zur Abgabe an die Öffentlichkeit einer Kontrolle zu unterwerfen, damit gewährleistet ist, dass Aufbewahrung, Transport und Handhabung unter angemessenen Bedingungen erfolgen. Die Maßnahmen, die zur Erreichung dieses Ziels getroffen werden sollten, werden beträchtlich dazu beitragen, dass mangelhafte Produkte vom Markt zurückgezogen und Fälschungen wirksam bekämpft werden können.

(121) Jede Person, die sich am Großhandel mit Arzneimitteln beteiligt, bedarf einer Sondergenehmigung. Von dieser Genehmigung sind jedoch diejenigen Apotheker und Personen freizustellen, die befugt sind, Arzneimittel an die Öffentlichkeit abzugeben und die nur diese Tätigkeit ausüben. Um die Kontrolle des gesamten Arzneimittelvertriebs zu gewährleisten, müssen jedoch Apotheker und die zur Abgabe an die Öffentlichkeit befugten Personen Verzeichnisse führen, aus denen die Eingänge hervorgehen.

(122) Die Zulassung ist von bestimmten wesentlichen Voraussetzungen abhängig, deren Einhaltung von dem betreffenden Mitgliedstaat zu überprüfen ist. Jeder Mitgliedstaat hat die von den anderen Mitgliedstaaten erteilten Zulassungen anzuerkennen.

(123) Einige Mitgliedstaaten erlegen Großhändlern, die Apotheker und zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugte Personen mit Arzneimitteln beliefern, bestimmte gemeinwirtschaftliche Verpflichtungen auf. Es sollte diesen Mitgliedstaaten weiterhin möglich sein, diese Verpflichtungen den in ihrem Gebiet niedergelassenen Großhändlern aufzuerlegen. Sie sollten die Möglichkeit haben, diese Verpflichtungen auch den Großhändlern der

anderen Mitgliedstaaten aufzuerlegen, sofern sie diesen keine strengeren Verpflichtungen als den eigenen Großhändlern vorschreiben und die Verpflichtungen aus Gründen des Schutzes der öffentlichen Gesundheit als gerechtfertigt gelten können und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.

(123a) Apothekern und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe kommt eine wichtige Rolle in der Primärversorgung zu, insbesondere bei der Zusammenstellung, der Abgabe und dem Verkauf von Arzneimitteln, die die Patienten benötigen, bei der Beratung über die ordnungsgemäße Verwendung und mögliche unerwünschte Wirkungen und bei der Unterstützung von Patienten mit akuten und chronischen Krankheiten. Im Krankenhausumfeld führen Krankenhausapotheker pharmazeutische Beratungen durch und erstellen in Zusammenarbeit mit Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten und Pflegepersonen personalisierte Arzneimittelpläne. Krankenhausapothekern und Offizinapothekern könnte bei der Verwendung elektronischer Packungsbeilagen und in Bezug auf das Verständnis der in den Packungsbeilagen in Papierform enthaltenen Informationen eine wichtige Rolle zukommen. **[Abänd. 65]**

(124) Die Modalitäten der Kennzeichnung und die Modalitäten, nach denen die Packungsbeilage abzufassen ist, sollten genau festgelegt werden. ***Die Packungsbeilage sollte für die Anwender, insbesondere für die Patienten-Zielgruppen, leicht lesbar, klar verständlich und unauslöschlich sein. Beilagen für Patienten fallen in die Kategorie der konsultativen Lektüre, was bedeutet, dass relevante Informationen gefunden werden sollten, ohne die gesamte Beilage zu lesen. Hinsichtlich der Lesbarkeit und Verständlichkeit können der Packungsbeilage eine typografische Hierarchie und eine gut lesbare Schriftart zugutekommen. Gestaltungsentscheidungen sollten in erster Linie auf die Funktion und Lesbarkeit, statt auf die Ästhetik ausgerichtet sein.*** **[Abänd. 66]**

(125) ***Die Weitergabe genauer Informationen an die breite Öffentlichkeit ist von entscheidender Bedeutung, um das Vertrauen in die Wissenschaft und das Regulierungssystem zu stärken und die Gesundheitskompetenz von Patienten und Verbrauchern zu fördern. Gegebenenfalls sollten die zuständigen Behörden außerdem aktuelle Informationen an die Angehörigen der Gesundheitsberufe, einschließlich der Apotheker, und die wissenschaftliche Gemeinschaft weitergeben.*** Die Bestimmungen über die Unterrichtung der Patienten müssen ein hohes Verbraucherschutzniveau gewährleisten, sodass die Arzneimittel auf der Grundlage vollständiger und verständlicher Informationen ordnungsgemäß angewendet werden können. **[Abänd. 67]**

(126) Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, deren Kennzeichnung und Packungsbeilage dieser Richtlinie entspricht, darf aus Gründen, die mit der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage zusammenhängen, weder untersagt noch verhindert werden.

(127) Der Einsatz anderer elektronischer und technologischer Möglichkeiten als der Packungsbeilage in Papierform***, die für Patienten mit begrenzter digitaler Gesundheitskompetenz dringend notwendig ist, erfolgt ergänzend,*** kann den Zugang zu Arzneimitteln und den Vertrieb derselben vereinfachen und sollte im Vergleich zur gedruckten Produktinformation stets die gleiche oder eine bessere Informationsqualität für alle Patienten gewährleisten. ***Die Sicherstellung des Schutzes personenbezogener Daten im Einklang mit der Verordnung (EU) 2016/679 und die Verhinderung der Identifizierung, des Profilings oder der Verfolgung von Personen sind in diesem Zusammenhang erforderlich.*** **[Abänd. 68]**

(128) In den Mitgliedstaaten besteht hinsichtlich der digitalen Kompetenz und des Internetzugangs ein unterschiedliches Niveau. Darüber hinaus können sich die Bedürfnisse von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe unterscheiden. Daher ist es erforderlich, dass die Mitgliedstaaten über einen Ermessensspielraum beim Erlass von Maßnahmen verfügen, die die elektronische Bereitstellung von Produktinformationen ermöglichen, wobei gleichzeitig sichergestellt wird, dass kein Patient vernachlässigt wird; dabei ist den Bedürfnissen der verschiedenen Altersgruppen und dem unterschiedlichen Niveau der digitalen Kompetenz der Bevölkerung Rechnung zu tragen und sicherzustellen, dass Produktinformationen für alle Patienten leicht zugänglich sind. ~~Die Mitgliedstaaten sollten die Möglichkeit elektronischer~~***Eine Packungsbeilage sollte elektronisch bereitgestellt und in Papierform beigefügt werden, es sei denn, der Mitgliedstaat beschließt im Anschluss an eine Konsultation, nur die elektronischen*** Produktinformationen ***bereitzustellen. Die elektronischen Produktinformationen sollten*** unter vollständiger Einhaltung der Vorschriften zum Schutz personenbezogener Daten ~~schrittweise zulassen~~***bereitgestellt werden*** und die auf EU-Ebene entwickelten harmonisierten Normen einhalten. ***Die Informationen in digitaler Form sollten für alle Patienten leicht zugänglich sein. Auf der Grundlage der Ergebnisse von Pilotprojekten in Krankenhäusern sollte die Verpflichtung zur Bereitstellung einer Beilage in Papierform für Arzneimittel, die nicht zur Selbstverabreichung durch den Patienten bestimmt sind, nicht gelten.*** **[Abänd. 69]**

(129) ~~Beschließen~~ Die Mitgliedstaaten~~, dass~~ ***sollten*** die Packungsbeilage ~~grundsätzliche~~***elektronisch und in Papierform bereitstellen, es sei denn, der Mitgliedstaat beschließt, nur die elektronischen Produktinformationen bereitzustellen. Wenn die Packungsbeilage*** nur elektronisch zur Verfügung ~~gestellt werden sollte~~***steht***, sollten ~~sie~~***die Mitgliedstaaten*** auch sicherstellen, dass den Patienten auf Anfrage und ohne zusätzliche Kosten eine Papierfassung der Packungsbeilage zur Verfügung gestellt wird. Sie sollten auch sicherstellen, dass die Informationen in digitaler Form für alle Patienten leicht zugänglich sind, z. B. indem auf der äußeren Umhüllung des Produkts ein digital lesbarer Barcode angebracht wird, durch den der Patient zur elektronischen Fassung der Packungsbeilage geleitet wird. **[Abänd. 70]**

(130) Durch die Verwendung mehrsprachiger Packungen kann Zugang zu Arzneimitteln geschaffen werden, insbesondere für kleine Märkte und bei Notlagen im Bereich der öffentlichen Gesundheit. Werden mehrsprachige Packungen verwendet, so können die Mitgliedstaaten erlauben, dass für die Kennzeichnung und die Packungsbeilage eine Amtssprache der Union verwendet wird, die in den Mitgliedstaaten, in denen die mehrsprachige Packung in Verkehr gebracht wird, allgemein verstanden wird. ***Elektronische Arzneimittelinformationen können zwar die Weitergabe von Packungen zwischen den Mitgliedstaaten erleichtern, doch die sprachlichen Anforderungen an die Etiketten können weiter eine Herausforderung darstellen. Die Gewährung einer Ausnahme von der Anforderung zur Verwendung einer Amtssprache und der Verpflichtung zur Verwendung des internationalen Freinamens für Arzneimittel, die nicht zur Selbstverabreichung durch den Patienten bestimmt sind, sowie die Bereitstellung elektronischer Produktinformationen könnten die Verfügbarkeit von Arzneimitteln verbessern und eine leichtere Umverteilung zwischen den Mitgliedstaaten ermöglichen.*** **[Abänd. 71]**

(131) Zur Gewährleistung eines hohen Maßes an Transparenz hinsichtlich der öffentlichen Förderung der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln sollte die Meldung des öffentlichen Beitrags zur Entwicklung eines bestimmten Arzneimittels für alle Arzneimittel vorgeschrieben werden. Angesichts der praktischen Schwierigkeiten, ***in Drittländern*** zu ermitteln, wie indirekte öffentliche Finanzierungsinstrumente wie Steuervergünstigungen ein bestimmtes Produkt unterstützt haben, sollte die Meldepflicht ***in Bezug auf finanzielle Unterstützung von Einrichtungen außerhalb der Union*** jedoch nur direkte finanzielle Hilfen aus öffentlichen Mitteln wie direkte Finanzhilfen oder Verträge betreffen. Daher gewährleisten die Bestimmungen dieser Richtlinie unbeschadet der Vorschriften über den Schutz vertraulicher und personenbezogener Daten Transparenz in Bezug auf ~~jede direkte~~ finanzielle Hilfe, die von einer Behörde oder öffentlichen Stelle***, gemeinnützigen Einrichtungen bzw. Fonds oder Einrichtungen bzw. Fonds ohne Erwerbszweck*** für die Unterstützung von Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Arzneimittelforschung und -entwicklung gewährt wird. **[Abänd. 72]**

(132) Damit die Richtigkeit der vom Zulassungsinhaber öffentlich zugänglich gemachten Informationen sichergestellt ist, müssen die angegebenen Informationen einer Prüfung durch einen unabhängigen Prüfer unterzogen werden.

(133) Damit eine harmonisierte und einheitliche Meldung des öffentlichen Beitrags zur Entwicklung eines bestimmten Arzneimittels gewährleistet wird, sollte die Kommission Durchführungsrechtsakte erlassen können, um die Grundsätze und das Format klarzustellen, an die bzw. das sich der Zulassungsinhaber bei der Meldung dieser Informationen halten sollte.

(134) Diese Richtlinie berührt nicht die Anwendung von Maßnahmen, die gemäß der Richtlinie 2006/114/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([36]) oder gemäß der Richtlinie 2005/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([37]) erlassen wurden. Daher sollten die Bestimmungen dieser Richtlinie über die Werbung für Arzneimittel in Bezug auf die Richtlinie 2005/29/EG gegebenenfalls als lex specialis betrachtet werden.

(135) Die Werbung, auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, könnte Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit haben und den Wettbewerb verzerren. Die Werbung für Arzneimittel sollte daher bestimmte Kriterien erfüllen. Personen, die zur Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe von Arzneimitteln befugt sind, können die Informationen in der Werbung aufgrund ihrer Kenntnisse, ihrer Ausbildung und ihrer Erfahrungen korrekt bewerten. Die Werbung für Arzneimittel bei Personen, die das mit ihrer Anwendung verbundene Risiko nicht korrekt einschätzen können, kann zum Missbrauch oder zur übermäßigen Einnahme von Arzneimitteln führen, was der öffentlichen Gesundheit schaden kann. Deshalb sollte an die Öffentlichkeit gerichtete Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel verboten werden. Darüber hinaus ist die Abgabe von Gratismustern an die Allgemeinheit zu Werbezwecken zu verbieten; zudem ist Teleshopping für Arzneimittel gemäß der Richtlinie 2010/13/EU des Europäischen Parlaments und des Rates ([38]) zu untersagen. Gratismuster von Arzneimitteln sollten unter Einhaltung bestimmter einschränkender Bedingungen an die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Personen abgegeben werden können, damit sich diese mit neuen Arzneimitteln vertraut machen und Erfahrungen bei deren Anwendung sammeln können.

([36]) Richtlinie 2006/114/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über irreführende und vergleichende Werbung (ABl. L 376 vom 27.12.2006, S. 21).

([37]) Richtlinie 2005/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Mai 2005 über unlautere Geschäftspraktiken von Unternehmen gegenüber Verbrauchern im Binnenmarkt und zur Änderung der Richtlinie 84/450/EWG des Rates, der Richtlinien 97/7/EG, 98/27/EG und 2002/65/EG des Europäischen Parlaments und des Rates sowie der Verordnung (EG) Nr. 2006/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Richtlinie über unlautere Geschäftspraktiken) (ABl. L 149 vom 11.6.2005, S. 22).

([38]) Richtlinie 2010/13/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. März 2010 zur Koordinierung bestimmter Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Bereitstellung audiovisueller Mediendienste (Richtlinie über audiovisuelle Mediendienste) (ABl. L 95 vom 15.4.2010, S. 1).

(135a) Klare, unparteiische und unabhängige Informationen, die der Öffentlichkeit von Angehörigen der Gesundheitsberufe über ein Arzneimittel und dessen korrekte Anwendung bereitgestellt werden, können einen wichtigen Beitrag zur Information der Bürgerinnen und Bürger und zur Bekämpfung von Fehlinformation leisten, insbesondere in gesundheitlichen Notlagen wie der COVID-19-Pandemie. Die Mitgliedstaaten sollten sicherstellen, dass die Fähigkeit von Angehörigen der Gesundheitsberufe, klare, unparteiische und unabhängige Informationen weiterzugeben, sei es in einem direkten Gespräch mit einem Patienten oder in der allgemeineren Kommunikation, nicht beeinträchtigt wird. **[Abänd. 73]**

(136) Werbung für Arzneimittel sollte darauf abzielen, objektive und unvoreingenommene Informationen über das Arzneimittel zu verbreiten. Zu diesem Zweck ist es ausdrücklich verboten, ein anderes Arzneimittel negativ hervorzuheben oder darauf hinzuweisen, dass das beworbene Arzneimittel sicherer oder wirksamer sein könnte als ein anderes Arzneimittel. Ein Vergleich zwischen Arzneimitteln sollte nur zulässig sein, wenn entsprechende Informationen in der Fachinformation des beworbenen Arzneimittels ***für die betreffenden Indikationen und Patientenpopulationen*** aufgeführt sind. Dieses Verbot gilt für jedes Arzneimittel, auch für Biosimilars, und es wäre daher irreführend, in der Werbung darauf hinzuweisen, dass ein Biosimilar nicht mit dem ursprünglichen biologischen Arzneimittel oder einem anderen Biosimilar desselben ursprünglichen biologischen Arzneimittels austauschbar wäre. Durch zusätzliche strenge Vorschriften über negative und vergleichende Werbung in Bezug auf Arzneimittel eines Mitbewerbers werden Behauptungen untersagt, die Personen irreführen können, die zur Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe dieser Arzneimittel befugt sind. **[Abänd. 74]**

(137) Die Verbreitung von Informationen, die den Kauf von Arzneimitteln fördern, sollte unter den Begriff der Arzneimittelwerbung fallen, auch wenn sich diese Informationen nicht auf ein bestimmtes Arzneimittel, sondern auf nicht näher bezeichnete Arzneimittel beziehen.

(138) Arzneimittelwerbung sollte strengen Bedingungen unterliegen und wirksam und angemessen überwacht werden. Die entsprechenden Mechanismen sollten in Anlehnung an die Richtlinie 2006/114/EG ausgewählt werden.

(138a) Aufgrund der globalen Reichweite der sozialen Medien sind Patienten und Verbraucher zunehmend Werbepraktiken ausgesetzt, bei denen Prominente herangezogen werden, um für Arzneimittel zu werben. Die Kommission sollte die Exposition gegenüber Werbung und Verkaufsförderung für Arzneimittel im Internet und deren Auswirkungen bewerten und spezifische Vorschriften zur Regulierung solcher Werbe- und Verkaufsförderungspraktiken erlassen. **[Abänd. 75]**

(139) Die Arzneimittelvertreter spielen bei der Verkaufsförderung von Arzneimitteln eine wichtige Rolle. Deshalb müssen ihnen bestimmte Verpflichtungen auferlegt werden, insbesondere jene, der aufgesuchten Person die Fachinformation auszuhändigen.

(139a) Bereits geringfügige Anreize können zu voreingenommenen Entscheidungen von Ärzten in Bezug auf das Verschreibungsverhalten führen. Um Interessenkonflikte zu vermeiden, sollten die Mitgliedstaaten daher ein Transparenzregister für die Wertübertragung von Werbetätigkeiten führen, die sich an Personen richten, die zur Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind. Die Kommission sollte ein Webportal einrichten, in dem alle nationalen Register der Wertübertragung an Personen, die zur Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind, aufgeführt sind. **[Abänd. 76]**

(140) Innovative „Kombinationsarzneimittel“ und andere entwickelte Arzneimittel sind hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Verabreichung komplex. Daher müssen neben den zur Verschreibung von Arzneimitteln befugten Personen auch Personen, die zur Verabreichung von Arzneimitteln befugt sind, mit allen Merkmalen dieser Arzneimittel vertraut sein, insbesondere mit der sicheren Verabreichung und Anwendung, einschließlich der umfassenden Anweisungen für die Patienten. Zu diesem Zweck stehen Informationen über verschreibungspflichtige Arzneimittel eindeutig auch Personen zu, die zur Verabreichung dieser Arzneimittel befugt sind.

(141) Personen, die zur Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe von Arzneimitteln befugt sind, sollten Zugang zu einer neutralen, objektiven Informationsquelle über die auf dem Markt verfügbaren Produkte haben. Dennoch ist es Sache der Mitgliedstaaten, unter Berücksichtigung ihrer besonderen Situation, alle diesbezüglich erforderlichen Maßnahmen zu treffen.

(142) Zur Sicherstellung, dass die Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern zum Zeitpunkt der Zulassung angemessen berücksichtigt werden, ist daher eine Anforderung vorzusehen, nach der für neue Arzneimittel oder für die Entwicklung pädiatrischer Indikationen für bereits zugelassene Arzneimittel, die durch ein Patent oder ein ergänzendes Schutzzertifikat geschützt sind, bei der Stellung eines Zulassungsantrags oder eines Antrags für eine neue therapeutische Indikation, eine neue Darreichungsform oder einen neuen Verabreichungsweg entweder die Ergebnisse von Studien in der pädiatrischen Population entsprechend einem gebilligten pädiatrischen

Prüfkonzept vorgelegt werden müssen oder aber Belege dafür, dass eine Freistellung oder Zurückstellung gewährt wurde. Um sicherzustellen, dass die Daten zur Stützung der Zulassung eines Arzneimittels für die Anwendung bei Kindern ordnungsgemäß generiert wurden, sollten die für die Zulassung eines Arzneimittels zuständigen Behörden im Zuge der Validierung von Zulassungsanträgen überprüfen, ob Übereinstimmung mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept und etwaigen Freistellungen und Zurückstellungen besteht.

(143) Damit Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten Informationen über die sichere und wirksame Anwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Population erhalten, sollten geeignete Informationen über die Ergebnisse der nach einem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführten Studien – unabhängig davon, ob sie die Anwendung des Arzneimittels bei Kindern unterstützen oder nicht – in die Fachinformation und gegebenenfalls in die Packungsbeilage aufgenommen werden. In die Produktinformationen sollten auch Informationen über Freistellungen aufgenommen werden. Wenn allen Maßnahmen des pädiatrischen Prüfkonzepts entsprochen wurde, so sollte dies in der Zulassung vermerkt werden und als Grundlage dafür dienen, dass den Unternehmen Vergünstigungen gewährt werden.

(144) Wurden im Rahmen klinischer Studien, die vor der Einführung einer Verordnung über Kinderarzneimittel in der Union durchgeführt wurden, relevante Daten und Informationen erhoben und sind diese bei den zuständigen Behörden eingegangen, sollten diese unverzüglich bewertet und bei etwaigen Änderungen bestehender Zulassungen berücksichtigt werden.

(145) Zur Gewährleistung einheitlicher Bedingungen für die Durchführung dieser ~~Verordnung~~***Richtlinie*** sollten der Kommission Durchführungsbefugnisse übertragen werden. Diese Befugnisse sollten im Einklang mit der Verordnung (EU) Nr. 182/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates ([39]) ausgeübt werden. **[Abänd. 77]**

(146) Da die Dauer des Zulassungsverfahrens für Arzneimittel insgesamt verkürzt werden muss, sollte die Zeitspanne zwischen dem Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und der endgültigen Entscheidung über einen Beschluss der Kommission in Bezug auf nationale Zulassungen, insbesondere für Befassungen, grundsätzlich auf 46 Tage verkürzt werden.

(147) Auf der Grundlage des Gutachtens der Agentur sollte die Kommission im Wege von Durchführungsrechtsakten einen Beschluss über die Befassung erlassen. In begründeten Fällen kann die Kommission das Gutachten zur weiteren Prüfung zurückverweisen oder in ihrem Beschluss von dem Gutachten der Agentur abweichen. Da Arzneimittel den Patienten zeitnah zur Verfügung gestellt werden müssen, sollte davon ausgegangen werden, dass der Vorsitzende des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel auf die gemäß der Verordnung (EU) Nr. 182/2011 verfügbaren Mechanismen zurückgreifen wird, insbesondere auf die Möglichkeit, das Gutachten des Ausschusses im schriftlichen Verfahren und innerhalb kurzer Fristen, die in der Regel zehn Kalendertage nicht überschreiten, einzuholen.

(148) Die Kommission sollte befugt sein, etwaige erforderliche Änderungen an Anhang II zu erlassen, um diesen an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.

(149) Der Kommission sollte die Befugnis übertragen werden, gemäß Artikel 290 AEUV Rechtsakte zu erlassen, um bestimmte nicht wesentliche Bestimmungen dieser Richtlinie dahin gehend zu ergänzen oder zu ändern, dass das Verfahren für die Prüfung des Antrags auf Bescheinigung der Wirkstoff-Stammdokumentation, die Veröffentlichung solcher Bescheinigungen, das Verfahren für Änderungen der Wirkstoff-Stammdokumentation und ihrer Bescheinigung sowie für den Zugang zur Wirkstoff-Stammdokumentation und ihrem Bewertungsbericht festgelegt werden, dass zusätzliche ~~Qualitäts-Stammdokumentationen~~***Stammdokumentationen*** zur Bereitstellung von Informationen über einen Bestandteil eines Arzneimittels, das Verfahren für die Prüfung des Antrags auf Bescheinigung der Qualitäts-Stammdokumentation ***oder auf Bescheinigung einer Plattformtechnologie-Stammdokumentation***, die Veröffentlichung solcher Bescheinigungen, das Verfahren für Änderungen der ~~Qualitäts-Stammdokumentation~~***Stammdokumentation*** und ihrer Bescheinigung sowie für den Zugang zur ~~Qualitäts-Stammdokumentation~~***Stammdokumentation*** und ihrem Bewertungsbericht festgelegt werden, dass die Situationen bestimmt werden, die möglicherweise Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung erfordern, dass die Kategorien von Arzneimitteln festgelegt werden, für die eine mit bestimmten Auflagen verbundene Zulassung erteilt werden könnte, und die Verfahren und Anforderungen für die Erteilung einer solchen Zulassung und für ihre Verlängerung festgelegt werden, dass die Ausnahmen bezüglich Änderungen und die Kategorien zur Einteilung von Änderungen angegeben werden, die Verfahren für die Beurteilung von Anträgen auf Änderung der Zulassungsbedingungen festgelegt werden sowie die Bedingungen und Verfahren für die Zusammenarbeit mit Drittländern und internationalen Organisationen bei der Prüfung solcher Anträge auf Änderungen angegeben werden. Es ist von

([39]) Verordnung (EU) Nr. 182/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Februar 2011 zur Festlegung der allgemeinen Regeln und Grundsätze' denen die Mitgliedstaaten die Wahrnehmung der Durchführungsbefugnisse durch Kommission kontrollieren (ABl. L 55 vom 28.2.2011, S. 13).

besonderer Bedeutung, dass die Kommission im Zuge ihrer Vorbereitungsarbeit angemessene Konsultationen, auch auf der Ebene von Sachverständigen, durchführt und dass diese Konsultationen mit den Grundsätzen in Einklang stehen, die in der Interinstitutionellen Vereinbarung vom 13. April 2016 über bessere Rechtsetzung ([40]) niedergelegt wurden. Um insbesondere für eine gleichberechtigte Beteiligung an der Ausarbeitung delegierter Rechtsakte zu sorgen, erhalten das Europäische Parlament und der Rat alle Dokumente zur gleichen Zeit wie die Sachverständigen der Mitgliedstaaten, und ihre Sachverständigen haben systematisch Zugang zu den Sitzungen der Sachverständigengruppen der Kommission, die mit der Ausarbeitung der delegierten Rechtsakte befasst sind. **[Abänd. 78]**

(150) Mit dieser Richtlinie soll gemäß Artikel 35 der Charta der Grundrechte der Europäischen Union das Recht auf Zugang zur Gesundheitsvorsorge und auf ärztliche Versorgung nach Maßgabe der einzelstaatlichen Rechtsvorschriften und Gepflogenheiten ermöglicht und bei der Festlegung und Durchführung der Politik und Maßnahmen der Union in allen Bereichen ein hohes Gesundheitsschutzniveau sichergestellt werden.

(151) Da die Ziele dieser Richtlinie, nämlich Vorschriften über Arzneimittel festzulegen, die den Schutz der öffentlichen Gesundheit sowie der Umwelt sicherstellen, und das Funktionieren des Binnenmarktes zu verbessern, auf Ebene der Mitgliedstaaten nicht ausreichend verwirklicht werden können, da nationale Vorschriften zu einem Mangel an Harmonisierung, einem ungleichen Zugang von Patienten zu Arzneimitteln und zu Hindernissen im Binnenmarkt führen würden, und daher wegen ihrer Wirkungen besser auf Unionsebene zu verwirklichen sind, kann die Union im Einklang mit dem Subsidiaritätsprinzip gemäß Artikel 5 des Vertrags über die Europäische Union tätig werden. Entsprechend dem in demselben Artikel genannten Grundsatz der Verhältnismäßigkeit geht diese Richtlinie nicht über das für die Verwirklichung dieser Ziele erforderliche Maß hinaus.

(152) Gemäß der Gemeinsamen Politischen Erklärung vom 28. September 2011 der Mitgliedstaaten und der Kommission zu erläuternden Dokumenten ([41]) haben sich die Mitgliedstaaten verpflichtet, in begründeten Fällen zusätzlich zur Mitteilung ihrer Umsetzungsmaßnahmen ein oder mehrere Dokumente zu übermitteln, in denen der Zusammenhang zwischen den Bestandteilen einer Richtlinie und den entsprechenden Teilen nationaler Umsetzungsinstrumente erläutert wird. Bei dieser Richtlinie hält der Gesetzgeber die Übermittlung derartiger Dokumente für gerechtfertigt —

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Kapitel I:

Gegenstand, Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

Artikel 1

Gegenstand und Anwendungsbereich

(1) Mit dieser Richtlinie werden Inverkehrbringen, Herstellung, Einfuhr, Ausfuhr, Abgabe, Vertrieb, Pharmakovigilanz, Kontrolle und Anwendung von Humanarzneimitteln geregelt.

(2) Diese Richtlinie gilt für Humanarzneimittel, die in ***den Mitgliedstaaten in*** Verkehr gebracht werden sollen. **[Abänd. 79]**

(3) Zusätzlich zu den in Absatz 2 genannten Erzeugnissen gilt Kapitel XI auch für Ausgangsstoffe, Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Zwischenprodukte.

(4) Fällt ein Produkt unter Berücksichtigung aller seiner Merkmale sowohl unter die Begriffsbestimmung eines Arzneimittels als auch unter die Begriffsbestimmung eines Produkts, das Gegenstand einer anderen Rechtsvorschrift der Union ist, und kollidiert die vorliegende Richtlinie mit der anderen Rechtsvorschrift der Union, so ist die vorliegende Richtlinie maßgeblich.

In Fällen, in denen sich unter Berücksichtigung aller seiner Merkmale Fragen zum rechtlichen Status eines Stoffes oder Produkts ergeben, konsultiert die zuständige Behörde oder – im Falle einer zentralisierten Zulassung – die Agentur andere einschlägige Beratungs- und Regulierungsstellen, um eine Entscheidung über den rechtlichen Status des betreffenden Stoffes oder Produkts zu treffen. Bei jeder Entscheidung in einer solchen Frage veröffentlicht die zuständige Behörde oder die Agentur die Stellungnahmen anderer konsultierter Behörden oder Stellen. **[Abänd. 80]**

([40]) ABl. L 123 vom 12.5.2016, S. 1.
([41]) ABl. C 369 vom 17.12.2011, S. 14.

(5) Diese Richtlinie gilt nicht für

a) Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen einzelnen Patienten zubereitet werden („formula magistralis“);

b) in einer Apotheke nach einer Pharmakopöe zubereitete Arzneimittel, die für die unmittelbare Abgabe an die Patienten bestimmt sind, die Kunden dieser Apotheke sind***, oder die Abgabe an eine andere Apotheke, die das Arzneimittel unmittelbar an den Patienten abzugeben beabsichtigt*** („formula officinalis“); **[Abänd. 81]**

c) Prüfpräparate im Sinne des Artikels 2 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.

ca) Arzneimittel, die in hinreichend begründeten Fällen von der pharmazeutischen Abteilung eines Krankenhauses im Voraus zubereitet werden („Krankenhausrezeptur“) und auf ärztliche Verschreibung von der pharmazeutischen Abteilung des Krankenhauses an einen oder mehrere Patienten abgegeben werden. **[Abänd. 82]**

(6) Die in Absatz 5 ~~Buchstabe a~~***Buchstaben a und b*** genannten Arzneimittel dürfen in hinreichend begründeten Fällen von einer Apotheke, die ein Krankenhaus beliefert, auf der Grundlage einer Schätzung der ärztlichen Verschreibungen in diesem Krankenhaus für die folgenden sieben Tage ***oder in hinreichend begründeten Fällen aufgrund der Haltbarkeit des Arzneimittels für einen anderen Zeitraum*** im Voraus zubereitet werden. **[Abänd. 83]**

(7) Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um die Produktion und Anwendung von Arzneimitteln ***gemäß der Verordnung (EU) 2024/1938*** zu fördern, die aus Substanzen menschlichen Ursprungs gewonnen wurden, welche aus freiwilligen unentgeltlichen Spenden stammen. **[Abänd. 84]**

(8) Diese Richtlinie und alle darin genannten Verordnungen lassen die Anwendung einzelstaatlicher Rechtsvorschriften unberührt, die aus Gründen, die nicht Gegenstand der genannten Rechtsvorschriften der Union sind, die Verwendung spezifischer Arten von Substanzen menschlichen Ursprungs oder tierischen Zellen oder den Verkauf, die Abgabe oder die Anwendung von Arzneimitteln, die diese tierischen Zellen oder Substanzen menschlichen Ursprungs enthalten, aus ihnen bestehen oder aus ihnen hergestellt werden, untersagen oder beschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission die betreffenden nationalen Rechtsvorschriften mit.

(9) Die Bestimmungen dieser Richtlinie berühren nicht die Zuständigkeiten der Behörden der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Festsetzung der Arzneimittelpreise und ihrer Einbeziehung in den Anwendungsbereich der einzelstaatlichen Krankenversicherungssysteme aufgrund gesundheitlicher, wirtschaftlicher und sozialer Bedingungen.

(10) Diese Richtlinie lässt die Anwendung einzelstaatlicher Rechtsvorschriften unberührt, die Folgendes untersagen oder beschränken:

~~a) den Verkauf, die Abgabe oder die Anwendung von Arzneimitteln als Kontrazeptiva und Abortiva;~~ **[Abänd. 85]**

b) die Verwendung spezifischer Arten von Substanzen menschlichen Ursprungs oder tierischen Zellen aus Gründen, die nicht Gegenstand der genannten Rechtsvorschriften der Union sind;

c) den Verkauf, die Abgabe oder die Anwendung von Arzneimitteln, die diese tierischen Zellen oder Substanzen menschlichen Ursprungs enthalten, aus ihnen bestehen oder aus ihnen gewonnen wurden, aus Gründen, die nicht Gegenstand der Rechtsvorschriften der Union sind.

Artikel 2

Arzneimittel für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden

(1) Abweichend von Artikel 1 Absatz 1 gilt einzig dieser Artikel für Arzneimittel für neuartige Therapien, die entsprechend den Anforderungen gemäß Absatz 3 nicht routinemäßig zubereitet und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes ~~auf individuelle ärztliche~~***und, falls erforderlich eines Krankenhausapothekers verwendet werden. Um die Voraussetzung der „nicht routinemäßigen Zubereitung“ zu erfüllen, darf die Ausnahmeregelung nur gewährt werden, um einer individuellen ärztlichen*** Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels ~~verwendet werden (im Folgenden~~ ***nachzukommen, das dessen besonderen Bedürfnissen entspricht (***„Arzneimittel für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden“). **[Abänd. 86]**

(2) Für die Herstellung eines Arzneimittels für neuartige Therapien, das unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet wird, ist eine Genehmigung der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats erforderlich (im Folgenden „Genehmigung nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser“). Die Mitgliedstaaten teilen der Agentur jede solche Genehmigung sowie spätere Änderungen mit.

Der Antrag auf eine Genehmigung nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser ist bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu stellen, in dem sich das Krankenhaus befindet. ***Der Antrag muss Nachweise über Qualität, Sicherheit und erwarteter Wirksamkeit der Arzneimittel für neuartige Therapien enthalten, die nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden.*** **[Abänd. 87]**

(3) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass Arzneimittel für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden, sowohl ~~Anforderungen~~***der an die Krankenhausverfahren angepassten guten Zubereitungspraxis in der Apotheke*** entsprechen, ~~die~~***und gleichzeitig*** der guten Herstellungspraxis und der Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß den Artikeln 5 bzw. 15 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 ***des Europäischen Parlaments und des Rates*** ([42]) gleichwertig sind, als auch Pharmakovigilanz-Anforderungen entsprechen, die jenen gleichwertig sind, die auf Unionsebene gemäß der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] gelten. ***Dazu gehören Inspektionen vor Ort sowie Pläne zur Rückverfolgbarkeit und Pharmakovigilanz und die Bewertung der vom Antragsteller generierten präklinischen und klinischen Daten.*** **[Abänd. 88]**

(4) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass der Inhaber einer Genehmigung nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser mindestens einmal jährlich Daten über die Anwendung, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden, ***sowie alle relevanten Daten aus der Verlaufskontrolle von Patienten während eines ausreichend langen Zeitraums nach der Verabreichung des Arzneimittels für neuartige Therapien,*** erhebt und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats meldet***. Die Daten werden in strukturierter und standardisierter Weise erhoben und gemeldet, die solide, zuverlässige und vergleichbare Ergebnisse und Schlussfolgerungen ermöglicht***. Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats sichtet diese Daten und überprüft, ob die Arzneimittel für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet wurden, den Anforderungen gemäß Absatz 3 entsprechen. ***Die zuständigen Behörden stellen sicher, dass gemeinnützige Einrichtungen und Hochschuleinrichtungen wissenschaftlich und regulatorisch beraten werden, um geeignete Berichterstattungsmechanismen sicherzustellen.*** **[Abänd. 89]**

(5) Wird die Genehmigung nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser aufgrund von Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedenken widerrufen, so unterrichtet die zuständige Behörde der Mitgliedstaaten, die die Ausnahmeregelung für Krankenhäuser genehmigt hat, die Agentur und die zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten davon.

(6) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats übermittelt der Agentur einmal jährlich die Daten über die Anwendung, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels für neuartige Therapien, das unter der Genehmigung einer Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet wurde. Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und der Kommission ***durch regelmäßige Aktualisierungen*** ein ~~einschlägiges~~ Datenregister ***für diese Daten sowie für Informationen über die Genehmigung, die Aussetzung oder den Widerruf von Genehmigungen von Ausnahmeregelungen für Krankenhäuser ein, das regelmäßig aktualisiert wird***~~ein~~ und pflegt es. ***Das Datenregister ist abgesehen von personenbezogenen Daten und vertraulichen Geschäftsinformationen öffentlich zugänglich.*** **[Abänd. 90]**

(7) Die Kommission erlässt Durchführungsrechtsakte, um Folgendes festzulegen:

~~a) den genauen Inhalt des Antrags auf Genehmigung nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser gemäß Absatz 1 Unterabsatz 2, einschließlich der Nachweise über Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden, für die Genehmigung und ihre späteren Änderungen;~~ **[Abänd. 91]**

b) das Format für die Erhebung und Meldung der Daten gemäß Absatz 4;

c) die Modalitäten für den Wissensaustausch zwischen den Inhabern von Genehmigungen nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser innerhalb ein und desselben Mitgliedstaats oder aus verschiedenen Mitgliedstaaten;

ca) die Modalitäten der Beratung für Hochschuleinrichtungen und andere gemeinnützige Einrichtungen in Bezug auf die Anforderungen der Klausel zur Ausnahmeregelung für Krankenhäuser. **[Abänd. 92]**

~~d) die Modalitäten für die nicht routinemäßige Zubereitung und Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser.~~ **[Abänd. 93]**

Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen.

Bis zum... [24 Monate nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] erlässt die Kommission gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte, in denen sie ergänzend zu dieser Richtlinie Folgendes festlegt:

a) den genauen Inhalt des Antrags auf Genehmigung nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser gemäß Absatz 1 Unterabsatz 2, einschließlich der Nachweise über Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel für neuartige Therapien, die unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser zubereitet werden, für die Genehmigung und ihre späteren Änderungen;

b) die Modalitäten für die harmonisierte Umsetzung der nicht routinemäßigen Zubereitung und Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien unter der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser. **[Abänd. 94]**

([42]) Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 1).

(8) Die Agentur legt der Kommission auf der Grundlage der Beiträge der Mitgliedstaaten und der in Absatz 4 genannten Daten einen Bericht über die Erfahrungen mit den Genehmigungen nach der Ausnahmeregelung für Krankenhäuser vor. Der ***Bericht wird veröffentlicht. Der*** erste Bericht wird drei Jahre nach dem [Amt für Veröffentlichungen: Bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] und danach alle fünf Jahre vorgelegt. **[Abänd. 95]**

(8a) Abweichend von Absatz 1 können die Mitgliedstaaten den grenzüberschreitenden Austausch von Arzneimitteln für neuartige Therapien, die im Rahmen einer Krankenhausausnahme zubereitet wurden, in begründeten Fällen medizinischer Notwendigkeit und in Ermangelung anderer Lösungen für einzelne Patienten genehmigen. Dann werden im Zielmitgliedstaat ein zweiter Arzt und ein Krankenhausapotheker für die ausschließliche fachliche Verantwortung für die Verwendung und Erhebung von Folgedaten für das Arzneimittel für neuartige Therapien benannt. Informationen über den grenzüberschreitenden Austausch werden den zuständigen Behörden beider Mitgliedstaaten übermittelt und von der zuständigen Behörde des Herkunftsmitgliedstaats des Arzneimittels für neuartige Therapien in dem in Absatz 6 genannten öffentlichen Datenregister ausgetauscht. **[Abänd. 96]**

Artikel 3

Ausnahmen unter bestimmten Umständen

(1) Ein Mitgliedstaat kann in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel aus dem Anwendungsbereich der vorliegenden Richtlinie ausnehmen, die auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde, abgegeben werden und die nach den Angaben eines zugelassenen Angehörigen der Gesundheitsberufe zubereitet werden und zur Anwendung durch einen einzelnen Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind ***oder die gemäß den Spezifikationen einer zuständigen Behörde zubereitet werden***. In diesem Fall fordern die Mitgliedstaaten jedoch die Angehörigen der Gesundheitsberufe und die Patienten gemäß Artikel 97 auf, der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats Daten über die Sicherheit der Anwendung solcher Arzneimittel zu übermitteln ***und Wege hierzu einzurichten***. **[Abänd. 97]**

Bei Allergenpräparaten, die gemäß diesem Absatz abgegeben werden, können die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats die Vorlage einschlägiger Informationen gemäß Anhang II verlangen.

(2) Unbeschadet des Artikels 30 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] können die Mitgliedstaaten als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von Krankheitserregern, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, vorübergehend die Anwendung und den Vertrieb eines nicht zugelassenen Arzneimittels gestatten.

(3) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass Zulassungsinhaber, Hersteller und Angehörige von Gesundheitsberufen hinsichtlich aller Auswirkungen der Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen therapeutischen Indikationen oder der Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels nicht der zivilrechtlichen und verwaltungsrechtlichen Haftung unterliegen, wenn diese Anwendung von einer zuständigen Behörde als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von Krankheitserregern, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, empfohlen oder verlangt wird. Diese Bestimmungen gelten unabhängig davon, ob eine nationale oder zentralisierte Zulassung erteilt wurde oder nicht.

(4) Absatz 3 lässt die Haftung für fehlerhafte Produkte gemäß der [Richtlinie 85/374/EWG des Rates ([43]) – OP bitte Verweis durch das neue Instrument COM(2022) 495 nach seinem Erlass ersetzen] unberührt.

Artikel 4

Begriffsbestimmungen

(1) Für die Zwecke dieser Richtlinie gelten folgende Begriffsbestimmungen:

1. „Arzneimittel“ bezeichnet alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die mindestens eine der nachstehenden Voraussetzungen erfüllen:

   a) alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bestimmt sind, oder

([43]) Richtlinie 85/374/EWG des Rates vom 25. Juli 1985 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Haftung für fehlerhafte Produkte (ABl. L 210 vom 7.8.1985, S. 29).

b) alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen;

2. „Stoffe“ bezeichnet alle Stoffe jeglicher Herkunft, und zwar

a) menschlicher Herkunft, wie z. B. Gewebe und Zellen, menschliches Blut, menschliche Sekrete und aus menschlichem Blut gewonnene Erzeugnisse;

b) tierischer Herkunft, wie z. B. ganze Tiere, tierische Organe und Teile davon, tierische Gewebe und Zellen, tierische Sekrete, Toxine, Extrakte, tierisches Blut und aus tierischem Blut gewonnene Erzeugnisse;

c) pflanzlicher Herkunft, wie z. B. Pflanzen, einschließlich Algen, Teilen von Pflanzen, Pflanzensekreten und -exsudaten, Pflanzenextrakten;

d) chemischer Herkunft, wie z. B. chemische Elemente, natürliche chemische Stoffe und durch Verarbeitung oder auf synthetischem Wege gewonnene chemische Verbindungen;

e) Mikroorganismen, wie z. B. Bakterien, Viren und Protozoen;

f) Pilze, einschließlich Mikropilzen (Hefen);

3. „Wirkstoff“ bezeichnet jeden Stoff oder jedes Gemisch von Stoffen, der bzw. das bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden soll und im Fall der Verwendung bei seiner Herstellung zu einem Wirkstoff dieses Arzneimittels wird, das eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung entfalten soll, um die physiologischen Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, oder eine medizinische Diagnose erstellen soll;

4. „Ausgangsstoff“ bezeichnet jeden Stoff, aus dem ein Wirkstoff hergestellt oder extrahiert wird;

5. „Hilfsstoff“ bezeichnet jeden Inhaltsstoff eines Arzneimittels mit Ausnahme des Wirkstoffs;

6. „funktionaler Hilfsstoff“ bezeichnet einen Hilfsstoff, der zur Wirkungsstärke eines Arzneimittels beiträgt oder sie verbessert oder eine den Wirkstoff unterstützende Wirkung hat, selbst aber therapeutisch indifferent ist;

7. „Arzneimittel für neuartige Therapien“ bezeichnet Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007;

8. „Allergenpräparat“ bezeichnet jedes Arzneimittel, mit dem eine besondere erworbene Veränderung der Immunreaktion auf ein Allergen festgestellt oder hervorgerufen werden soll;

9. „zuständige Behörden“ bezeichnet die Agentur und die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten;

10. „Agentur“ bezeichnet die Europäische Arzneimittel-Agentur;

11. „nichtklinisch“ bezeichnet eine Studie oder einen Test, die/der in vitro***, ex vivo***, in silico oder in chemico durchgeführt wird, oder einen nicht am Menschen durchgeführten In-vivo-Test zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels. Diese Tests können einfache und komplexe humanzellbasierte Assays, mikrophysiologische Systeme, einschließlich Organchip-Systemen, Computermodellierung ***und andere In-Silico-Methoden***, andere auf nicht humaner oder humaner Biologie beruhende Testmethoden***, einschließlich Modelle von Wassereiern sowie von wirbellosen Arten,*** und Tierversuche umfassen; **[Abänd. 98]**

12. „Referenzarzneimittel“ bezeichnet ein Arzneimittel, das gemäß Artikel 5 im Einklang mit Artikel 6 in der Union zugelassen ist oder gewesen ist;

13. „Generikum“ bezeichnet ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist;

14. „biologisches Arzneimittel“ bezeichnet ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff von einer biologischen Quelle produziert oder aus ihr extrahiert wird und bei dem zur Bestimmung von Merkmalen und Qualität aufgrund seiner Komplexität eine Kombination physikalisch-chemisch-biologischer Testungen und die entsprechende Kontrollstrategie erforderlich sein kann;

15. „Zugangsbescheinigung“ bezeichnet ein vom Eigner der Daten oder seinem Stellvertreter unterzeichnetes Originaldokument, in dem festgestellt wird, dass die betreffenden Daten von einer zuständigen Behörde oder der Kommission für die Zwecke dieser Richtlinie zum Vorteil einer dritten Partei verwendet werden dürfen;

16. „Kombinationsarzneimittel mit fester Dosierung“ bezeichnet ein Arzneimittel, das aus einer Kombination von Wirkstoffen besteht und dazu bestimmt ist, als einzige Darreichungsform in Verkehr gebracht zu werden;

17. „Arzneimittel-Kombipackung“ bezeichnet eine Packung, die mehr als ein Arzneimittel unter einem einzigen Fantasienamen enthält und zur Verwendung in einer medizinischen Behandlung bestimmt ist, bei der die einzelnen Arzneimittel in der Packung gleichzeitig oder nacheinander zu medizinischen Zwecken verabreicht werden;

18. „radioaktives Arzneimittel“ bezeichnet jedes Arzneimittel, das in gebrauchsfertiger Form ein oder mehrere für medizinische Zwecke aufgenommene Radionuklide (radioaktive Isotope) enthält;

19. „Radionuklidgenerator“ bezeichnet jedes System mit einem festen Mutterradionuklid, auf dessen Grundlage ein Tochterradionuklid erzeugt wird, das durch Elution oder ein anderes Verfahren herausgelöst und in einem radioaktiven Arzneimittel verwendet wird;

20. „Kit“ bezeichnet jede Zubereitung, die — normalerweise vor ihrer Verabreichung — in den endgültigen radioaktiven Arzneimitteln neu gebildet oder mit Radionukliden verbunden wird;

21. „Radionuklidvorstufe“ bezeichnet jedes andere für die Radiomarkierung eines anderen Stoffes vor der Verabreichung hergestellte Radionuklid;

22. „antimikrobielles Mittel“ bezeichnet jedes zur Therapie oder Abwehr von Infektionen oder Infektionskrankheiten eingesetzte Arzneimittel mit unmittelbarer Wirkung auf Mikroorganismen, einschließlich Antibiotika, Virostatika ~~und~~***,*** Antimykotika ***und Antiprotozoika***; **[Abänd. 99]**

23. „feste Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt“ bezeichnet eine Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt im Sinne der Verordnung (EU) 2017/745, in der

    a) beide ein Gesamtprodukt bilden und der Wirkung des Arzneimittels die hauptsächliche und keine unterstützende Funktion im Rahmen des Medizinprodukts zukommt, oder

    b) das Arzneimittel dazu bestimmt ist, über das Medizinprodukt verabreicht zu werden, und beide so in Verkehr gebracht werden, dass sie ein einziges untrennbares Gesamtprodukt bilden, das ausschließlich zur Verwendung in dieser Verbindung bestimmt ist und bei dem das Medizinprodukt nicht wiederverwendbar ist;

24. „kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien“ bezeichnet Arzneimittel im Sinne von Artikel 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, auch wenn ein Gentherapeutikum Teil des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien ist;

25. „Arzneimittel, das ausschließlich zusammen mit einem Medizinprodukt verwendet wird“ bezeichnet ein Arzneimittel, das zusammen mit einem Medizinprodukt in einer Packung dargeboten wird oder zusammen mit einem bestimmten Medizinprodukt im Sinne der Verordnung (EU) 2017/745 verwendet werden soll, wie in der Fachinformation angegeben;

26. „Kombination eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt“ bezeichnet eine Kombination eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt (im Sinne der Verordnung (EU) 2017/745 ***und der Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates*** [44]***)***, wobei beide entsprechend der Fachinformation zur Verwendung in der betreffenden Kombination bestimmt sind; **[Abänd. 100]**

27. „immunologisches Arzneimittel“ bezeichnet:

    a) jeden Impfstoff oder jedes Allergen oder

    b) jedes Arzneimittel, das aus Toxinen oder Seren besteht, die verwendet werden, um eine passive Immunität hervorzurufen oder den Immunitätszustand zu diagnostizieren;

28. „Impfstoff“ bezeichnet jedes Arzneimittel, das dazu bestimmt ist, eine Immunreaktion zur Prävention, einschließlich der Postexpositionsprophylaxe, und zur Behandlung von durch einen Infektionserreger verursachten Erkrankungen hervorzurufen;

29. „Gentherapeutikum“ bezeichnet ein Arzneimittel~~, ausgenommen Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten, das Folgendes enthält oder aus Folgendem besteht:~~ ***des Typs 1 oder des Typs 2;***

    ~~a) einen Stoff oder eine Kombination von Stoffen, der/die dazu bestimmt ist, spezifische Sequenzen des Wirtsgenoms zu editieren, oder das Zellen enthält oder aus Zellen besteht, die einer solchen Veränderung unterzogen wurden, oder~~

    ~~b) eine rekombinante oder synthetische Nukleinsäure, die im Menschen verwendet oder dem Menschen verabreicht wird, um eine genetische Sequenz zu regulieren, zu ersetzen oder hinzuzufügen, und deren Wirkung durch Transkription oder Translation des übertragenen genetischen Materials entsteht, oder das Zellen enthält oder aus Zellen besteht, die diesen Veränderungen unterzogen wurden;~~ **[Abänd. 101]**

[44] ***Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 176).***

29a. „Gentherapeutikum des Typs 1" bezeichnet ein Arzneimittel, das einen Stoff oder eine Kombination von Stoffen enthält oder daraus besteht, die spezifische Sequenzen des Wirtsgenoms editieren, oder die Zellen enthalten oder aus Zellen bestehen, die einer solchen genetischen Veränderung unterzogen wurden; **[Abänd. 102]**

29b. „Gentherapeutikum des Typs 2" bezeichnet ein Arzneimittel, ausgenommen Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten, das eine rekombinante oder synthetische Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, die im Menschen verwendet oder dem Menschen verabreicht wird, um eine genetische Sequenz zu regulieren, zu ersetzen oder hinzuzufügen, und deren Wirkung durch Transkription oder Translation des übertragenen genetischen Materials entsteht, oder das Zellen enthält oder aus Zellen besteht, die diesen Veränderungen unterzogen wurden; **[Abänd. 103]**

30. „somatisches Zelltherapeutikum" bezeichnet ein biologisches Arzneimittel, das folgende Merkmale aufweist:

a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht derselben/denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Für die Zwecke von Buchstabe a gelten die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren nicht als substanzielle Bearbeitung;

30a. „Plattformtechnologie" bezeichnet eine Technologie oder eine Sammlung von Technologien, die umfassend, gut charakterisiert und reproduzierbar ist und zur Unterstützung der Entwicklung, sowie bei der Herstellung, der Qualitätskontrolle oder der Prüfung von Arzneimitteln oder ihren Bestandteilen eingesetzt wird, die sich auf Vorkenntnisse stützen und auf denselben wissenschaftlichen Grundlagen beruhen; **[Abänd. 104]**

30b. „Plattformtechnologie-Stammdokumentation" bezeichnet ein vom Eigentümer der Plattformtechnologie erstelltes Dokument, das Daten einer Plattformtechnologie enthält, für die die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Grundsätze, auf denen die Plattformtechnologie beruht, mit hinreichender wissenschaftlicher Sicherheit bei allen Arzneimitteln unverändert bleiben und unabhängig von den Komponenten gelten, die der Plattform für ein Arzneimittel hinzugefügt werden; **[Abänd. 105]**

31. „SoHO-basiertes Arzneimittel außer Arzneimittel für neuartige Therapien" bezeichnet jedes Arzneimittel, das eine Substanz menschlichen Ursprungs (substance of human origin, SoHO) im Sinne der Verordnung [SoHO-Verordnung] enthält, aus ihr besteht oder aus ihr gewonnen wird, ausgenommen Gewebe und Zellen, und das eine standardisierte Konsistenz aufweist und zubereitet wird mittels:

a) eines Verfahrens mit einem industriellen Prozess, der die Sammlung von Spenden ***für Zwecke jenseits der Verarbeitung von Substanzen menschlichen Ursprungs zu Konzentraten oder der Inaktivierung von Krankheitserregern*** einschließt***;*** oder **[Abänd. 106]**

b) eines Prozesses, in dem ein wirksamer Bestandteil aus der Substanz menschlichen Ursprungs extrahiert oder die Substanz menschlichen Ursprungs durch Veränderung seiner inhärenten Eigenschaften umgewandelt wird;

32. „Risikomanagementplan" bezeichnet eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagementsystems;

33. „Umweltverträglichkeitsprüfung" bezeichnet die Bewertung der Risiken für die Umwelt oder für die öffentliche Gesundheit, die sich aus der Freisetzung des Arzneimittels in die Umwelt infolge seiner ***Herstellung,*** Verwendung und Entsorgung ergeben, und die Ermittlung von Maßnahmen zur Risikoprävention, -begrenzung und -minderung. Bei Arzneimitteln mit antimikrobieller Wirkung umfasst die Umweltverträglichkeitsprüfung auch eine Bewertung des Risikos einer Selektion antimikrobieller Resistenzen in der Umwelt infolge der Herstellung, Verwendung und Entsorgung dieses Arzneimittels; **[Abänd. 107]**

34. „antimikrobielle Resistenz" bezeichnet die Fähigkeit eines Mikroorganismus, in einer Konzentration eines antimikrobiellen Stoffes zu überleben oder zu wachsen, die üblicherweise ausreicht ***oder bisher ausgereicht hat***, diesen Mikroorganismus zu hemmen oder abzutöten; **[Abänd. 108]**

35. „mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko" bezeichnet jedes Risiko:

a) im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit;

b) unerwünschter Auswirkungen des Arzneimittels auf die Umwelt;

c) unerwünschter Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit aufgrund der Freisetzung des Arzneimittels in die Umwelt, einschließlich antimikrobieller Resistenzen;

36. „Wirkstoff-Stammdokumentation“ bezeichnet ein Dokument, das eine detaillierte Beschreibung des Herstellungsprozesses, der Qualitätskontrolle während der Herstellung und der Prozessvalidierung enthält, die vom Hersteller des Wirkstoffs als separate Unterlage erstellt wird;

37. „pädiatrisches Prüfkonzept“ bezeichnet ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm, durch das sichergestellt werden soll, dass die Daten erarbeitet werden, die zur Festlegung der Voraussetzungen erforderlich sind, unter denen ein Arzneimittel zur Behandlung der pädiatrischen Population zugelassen werden kann;

38. „pädiatrische Population“ bezeichnet den Teil der Bevölkerung zwischen der Geburt und 18 Jahren;

39. „ärztliche Verschreibung“ bezeichnet jede Verschreibung von Arzneimitteln durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes, der dazu befugt ist;

40. „Missbrauch eines Arzneimittels“ bezeichnet die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Anwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Folgeschäden;

41. „Nutzen-Risiko-Verhältnis“ bezeichnet eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu den in Nummer 35 Buchstabe a genannten Risiken;

42. „Vertreter des Zulassungsinhabers“ bezeichnet die im Allgemeinen als örtlicher Vertreter bezeichnete Person, die vom Zulassungsinhaber benannt wurde, um ihn in dem entsprechenden Mitgliedstaat zu vertreten;

43. „Packungsbeilage“ bezeichnet die dem Arzneimittel beigefügten Informationen für den Verbraucher;

44. „äußere Umhüllung“ bezeichnet die Verpackung, die die Primärverpackung enthält;

45. „Primärverpackung“ bezeichnet das Behältnis oder jede andere Form der Arzneimittelverpackung, die unmittelbar mit dem Arzneimittel in Berührung kommt;

46. „Kennzeichnung“ bezeichnet die auf der Primärverpackung oder der äußeren Umhüllung angebrachten Angaben;

47. „Name des Arzneimittels“ bezeichnet den Namen, der entweder ein nicht zu Verwechslungen mit dem gebräuchlichen Namen führender Fantasiename oder ein gebräuchlicher oder wissenschaftlicher Name in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des Zulassungsinhabers sein kann;

48. „gebräuchliche Bezeichnung“ bezeichnet den von der Weltgesundheitsorganisation für einen Wirkstoff empfohlenen internationalen Freinamen;

49. „Stärke des Arzneimittels“ bezeichnet je nach Verabreichungsform den Wirkstoffanteil in einem Arzneimittel pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit;

50. „gefälschtes Arzneimittel“ bezeichnet jedes Arzneimittel, bei dem Folgendes gefälscht wurde:

    a) seine Identität, einschließlich seiner Verpackung und Kennzeichnung, seines Namens oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf jegliche Inhaltsstoffe, einschließlich der Hilfsstoffe oder des Gehalts dieser Inhaltsstoffe,

    b) seine Bezugsquelle, einschließlich Hersteller, Herstellungsland, Herkunftsland und Zulassungsinhaber, oder

    c) seine Herkunft, einschließlich der Aufzeichnungen und Dokumente in Zusammenhang mit den genutzten Vertriebswegen.

    Diese Begriffsbestimmung erstreckt sich nicht auf unbeabsichtigte Qualitätsmängel und lässt Verstöße gegen die Rechte des geistigen Eigentums unberührt;

51. „gesundheitliche Notlage“ bezeichnet eine gesundheitliche Notlage, die von der Kommission gemäß Artikel 23 Absatz 1 der Verordnung (EU) 2022/2371 des Europäischen Parlaments und des Rates ([45]) auf Unionsebene festgestellt wurde;

52. „Einrichtung, die keiner Wirtschaftstätigkeit nachgeht“ bezeichnet jede juristische oder natürliche Person, die keiner Wirtschaftstätigkeit nachgeht und

    a) die kein Unternehmen ist oder von einem Unternehmen kontrolliert wird, und

    b) die mit keinem Unternehmen Vereinbarungen über das Sponsoring oder die Beteiligung an der Arzneimittelentwicklung getroffen hat;

53. „Kleinstunternehmen sowie kleine und mittlere Unternehmen“ bezeichnet Kleinst-, kleine und mittlere Unternehmen im Sinne des Artikels 2 der Empfehlung 2003/361/EG der Kommission ([46]);

([45]) Verordnung (EU) 2022/2371 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. November 2022 zu schwerwiegenden grenzüberschreitenden Gesundheitsgefahren und zur Aufhebung des Beschlusses Nr. 1082/2013/EU (ABl. L 314 vom 6.12.2022, S. 26).

([46]) Empfehlung der Kommission vom 6. Mai 2003 betreffend die Definition der Kleinstunternehmen sowie der kleinen und mittleren Unternehmen (ABl. L 124 vom 20.5.2003, S. 36).

54. „Änderung“ oder „Änderung der Zulassungsbedingungen“ bezeichnet jede Änderung

    a) des Inhalts der Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 6 Absatz 2, den Artikeln 9 bis 14 und Artikel 62, Anhang I und Anhang II sowie Artikel 6 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] oder

    b) in dem Beschluss über die Erteilung der Zulassung eines Arzneimittels, einschließlich der Fachinformation und jeglicher Bedingungen, Verpflichtungen oder Beschränkungen, denen die Zulassung unterliegt, oder Änderungen der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage im Zusammenhang mit Änderungen der Fachinformation;

55. „Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung“ bezeichnet jede Studie zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagementmaßnahmen zu messen;

56. „Pharmakovigilanz-System“ bezeichnet ein System, das der Zulassungsinhaber und die Mitgliedstaaten anwenden, um den in Kapitel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen und das der Überwachung der Sicherheit zugelassener Arzneimittel und der Erkennung sämtlicher Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dient;

57. „Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (Pharmakovigilanz-Master-File)“ bezeichnet eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems, das der Inhaber der Zulassung auf eines oder mehrere zugelassene Arzneimittel anwendet;

58. „Risikomanagementsystem“ bezeichnet eine Reihe von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und -Maßnahmen, durch die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen; dazu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Tätigkeiten und Maßnahmen;

59. „Nebenwirkung“ bezeichnet eine Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist;

60. „schwerwiegende Nebenwirkung“ bezeichnet eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist;

61. „unerwartete Nebenwirkung“ bezeichnet eine Nebenwirkung, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation abweicht;

62. „homöopathisches ~~Arzneimittel~~***Mittel***“ bezeichnet jedes Arzneimittel, das nach einem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach einem in den derzeit offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren aus homöopathischen Ursubstanzen hergestellt worden ist; **[Abänd. 109]**

63. „traditionelles pflanzliches Arzneimittel“ bezeichnet ein pflanzliches Arzneimittel, das die in Artikel 134 Absatz 1 festgelegten Bedingungen erfüllt;

64. „pflanzliches Arzneimittel“ bezeichnet jedes Arzneimittel, das als Wirkstoff ausschließlich einen oder mehrere pflanzliche Stoffe oder eine oder mehrere pflanzliche Zubereitungen oder einen oder mehrere solcher pflanzlichen Stoffe in Kombination mit einer oder mehreren pflanzlichen Zubereitungen enthält;

65. „pflanzliche Stoffe“ bezeichnet alle vorwiegend ganzen, zerkleinerten oder geschnittenen Pflanzen, Pflanzenteile, Algen, Pilze, Flechten in unverarbeitetem Zustand, gewöhnlich in getrockneter Form, aber zuweilen auch frisch; bestimmte Pflanzenexsudate, die keiner speziellen Behandlung unterzogen wurden, werden ebenfalls als pflanzliche Stoffe angesehen. Pflanzliche Stoffe sind durch den verwendeten Pflanzenteil und die botanische Bezeichnung nach dem binomialen System (Gattung, Art, Varietät und Autor) genau definiert;

66. „pflanzliche Zubereitungen“ bezeichnet Zubereitungen, die dadurch hergestellt werden, dass pflanzliche Stoffe Behandlungen wie Extraktion, Destillation, Pressung, Fraktionierung, Reinigung, Konzentrierung oder Fermentierung unterzogen werden; sie umfassen zerriebene oder pulverisierte pflanzliche Stoffe, Tinkturen, Extrakte, ätherische Öle, Presssäfte und verarbeitete Pflanzenexsudate;

67. „entsprechendes traditionelles pflanzliches Arzneimittel“ bezeichnet ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel, das ungeachtet der verwendeten Hilfsstoffe dieselben Wirkstoffe, denselben oder einen ähnlichen Verwendungszweck, eine äquivalente Stärke und Dosierung und denselben oder ähnlichen Verabreichungsweg hat, wie das traditionelle pflanzliche Arzneimittel, für das ein Antrag gestellt wurde;

68. „Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln“ bezeichnet jede Tätigkeit mit oder ohne Gewinnerzielungsabsicht, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Abgabe oder der Ausfuhr von Tierarzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit; diese Tätigkeiten werden mit Herstellern oder deren Kommissionären, Importeuren oder sonstigen Großhändlern oder aber mit Apothekern und Personen abgewickelt, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind;

69. „Vermittlung von Arzneimitteln“ bezeichnet sämtliche Tätigkeiten, die im Zusammenhang mit dem Ver- oder Ankauf von Arzneimitteln stehen, mit Ausnahme des Großhandelsvertriebs, die nicht mit physischem Umgang verbunden sind und die darin bestehen, unabhängig und im Namen einer anderen juristischen oder natürlichen Person zu verhandeln;

70. „gemeinwirtschaftliche Verpflichtung“ bezeichnet die Verpflichtung der betreffenden Großhändler, ständig ein Sortiment von Arzneimitteln ~~bereitzuhalten~~***sicherzustellen***, das den Anforderungen eines bestimmten geografischen Gebiets genügt, und die rasche Verfügbarkeit dieser Arzneimittel innerhalb des genannten Gebiets ~~zu gewährleisten~~***sicherzustellen***. **[Abänd. 110]**

(2) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Änderung der in Absatz 1 Nummern 2 bis 6, 8, 14 und 16 bis ~~31~~***28 und 30*** aufgeführten Begriffsbestimmungen zu erlassen; dabei berücksichtigt sie den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt und trägt den auf Unions- und internationaler Ebene vereinbarten Begriffsbestimmungen Rechnung, erweitert jedoch nicht den Geltungsbereich der Begriffsbestimmungen. **[Abänd. 111]**

Kapitel II

Anforderungen an die Beantragung nationaler und zentralisierter Zulassungen

Abschnitt 1

Allgemeine Vorschriften

Artikel 5

Zulassungen

(1) Ein Arzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in Verkehr gebracht werden, wenn von den zuständigen Behörden eines Mitgliedstaats eine Zulassung nach Kapitel III (im Folgenden „nationale Zulassung“) erteilt wurde oder wenn eine Zulassung nach der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] (im Folgenden „zentralisierte Zulassung“) erteilt wurde.

(2) Wurde gemäß Absatz 1 eine erste Zulassung erteilt, so wird auch für jede Entwicklung betreffend das Arzneimittel, für das die Zulassung gilt, wie etwa weitere therapeutische Indikationen, Stärken, Darreichungsformen, Verabreichungswege, Aufmachungen sowie jegliche Zulassungsänderung, eine Zulassung gemäß Absatz 1 erteilt oder sie wird in die erste Zulassung aufgenommen. Alle diese Zulassungen gelten als Teil derselben Gesamtzulassung, insbesondere für die Zwecke der Zulassungsanträge gemäß den Artikeln 9 bis 12, auch im Hinblick auf den Ablauf der rechtlichen Datenschutzfrist für Anträge unter Verwendung eines Referenzarzneimittels.

Artikel 6

Allgemeine Anforderungen an Zulassungsanträge

(1) Um eine Zulassung zu erhalten, ist bei der betreffenden zuständigen Behörde ein elektronischer Zulassungsantrag in einem einheitlichen Format zu stellen. Die Agentur stellt dieses Format nach Konsultation der Mitgliedstaaten bereit.

(2) Der Zulassungsantrag muss die Angaben und Unterlagen enthalten, die in Anhang I aufgeführt und gemäß Anhang II einzureichen sind.

(2a) Eine Zulassung eines Arzneimittels kann auf der Grundlage einer Wirkstoff-Stammdokumentation, einer zusätzlichen Qualitäts-Stammdokumentation oder einer Plattformtechnologie-Stammdokumentation erteilt werden, sofern eine solche vorhanden ist und im Antrag auf sie verwiesen wird. **[Abänd. 112]**

(3) Den Unterlagen und Informationen über die Ergebnisse der pharmazeutischen und nichtklinischen Tests und der klinischen Studien gemäß Anhang I werden detaillierte Zusammenfassungen gemäß Artikel 7 und unterstützende Rohdaten beigefügt.

(4) Das Risikomanagementsystem gemäß Anhang I muss in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten und den potenziellen Risiken des Arzneimittels ***für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt*** und dem Bedarf an Daten über die Sicherheit nach der Zulassung stehen. **[Abänd. 113]**

(5) Der Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Richtlinie in der Union nicht zugelassen ist, und auf Zulassung neuer therapeutischer Indikationen, einschließlich pädiatrischer Indikationen, neuer Darreichungsformen, neuer Stärken und neuer Verabreichungswege bereits zugelassener Arzneimittel, die entweder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat gemäß der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 – OP bitte Verweis durch das neue Instrument nach dessen Erlass ersetzen] oder durch ein Patent, das für die Erteilung des ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt, geschützt sind, muss Folgendes enthalten:

a) die Ergebnisse aller Studien sowie Einzelheiten zu sämtlichen Informationen, die in Übereinstimmung mit einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt bzw. zusammengetragen wurden;

b) eine Entscheidung der Agentur über die Gewährung einer arzneimittelspezifischen Freistellung gemäß Artikel 75 Absatz 1 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004];

c) eine Entscheidung der Agentur über die Gewährung einer Gruppenfreistellung gemäß Artikel 75 Absatz 2 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004];

d) eine Entscheidung der Agentur über die Gewährung einer Zurückstellung gemäß Artikel 81 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004];

e) eine gemäß Artikel 83 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] im Benehmen mit der Kommission getroffene Entscheidung der Agentur, bei gesundheitlichen Notlagen vorübergehend von den Buchstaben a bis d abzuweichen.

Die gemäß den Buchstaben a bis d vorgelegten Unterlagen müssen kumulativ alle Untergruppen der pädiatrischen Population abdecken.

Liegt kein pädiatrisches Prüfkonzept gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe a vor oder wurde diesbezüglich keine Vergleichsstudie durchgeführt, so ist eine Begründung vorzulegen und gegebenenfalls sind auch Nachweise aus Langzeitstudien nach dem Inverkehrbringen zu erlangen. **[Abänd. 114]**

(6) Absatz 5 gilt weder für Arzneimittel, die nach den Artikeln 9, 11, 13 und 125 bis 141 zugelassen wurden, noch für Arzneimittel, die nach den Artikeln 10 und 12 zugelassen wurden, und die weder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat nach der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 – OP bitte Verweis durch das neue Instrument nach dessen Erlass ersetzen] noch durch ein Patent, das für die Erteilung des ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt, geschützt sind.

(7) Der eine Zulassung beantragende Antragsteller weist nach, dass der Grundsatz der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung von Tierversuchen für wissenschaftliche Zwecke im Einklang mit der Richtlinie 2010/63/EU bei allen zur Stützung des Antrags durchgeführten Tierversuchen befolgt wurde.

Der Antragsteller darf keine Tierversuche durchführen, wenn wissenschaftlich zufriedenstellende tierversuchsfreie Prüfverfahren verfügbar sind. ***Stehen keine wissenschaftlich zufriedenstellenden tierversuchsfreien Methoden zur Verfügung, müssen Antragsteller, die Tierversuche durchführen, sicherstellen, dass der Grundsatz der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung von Tierversuchen für wissenschaftliche Zwecke im Einklang mit der Richtlinie 2010/63/EU bei allen zur Stützung des Antrags durchgeführten Tierversuchen befolgt wurde.*** **[Abänd. 115]**

Artikel 7

Fachliche Überprüfung

(1) Der Antragsteller stellt sicher, dass die detaillierten Zusammenfassungen gemäß Artikel 6 Absatz 3 von Sachverständigen mit der erforderlichen fachlichen oder beruflichen Qualifikation erstellt und unterzeichnet wurden, bevor sie den zuständigen Behörden vorgelegt werden. Die fachlichen oder beruflichen Qualifikationen der Sachverständigen sind in einem kurzen Lebenslauf darzulegen.

(2) Die Sachverständigen gemäß Absatz 1 begründen jede Verwendung wissenschaftlicher bibliografischer Unterlagen nach Artikel 13 gemäß den Anforderungen in Anhang II.

Artikel 8

Außerhalb der Union hergestellte Arzneimittel

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass:

a) die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten überprüfen, ob die Hersteller und die Einführer von Arzneimitteln aus Drittländern in der Lage sind, die Herstellung unter Beachtung der Angaben nach Anhang I durchzuführen oder die Kontrollen gemäß den in den Angaben und Unterlagen nach Maßgabe des Anhangs I beschriebenen Methoden vorzunehmen;

b) die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die Hersteller und die Einführer von Arzneimitteln aus Drittländern in begründeten Fällen ermächtigen können, einige Phasen der Herstellung oder einige der Kontrollen nach Buchstabe a durch Dritte vornehmen zu lassen; in diesem Fall erfolgt die Überprüfung durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten auch in dem bezeichneten Betrieb.

Abschnitt 2

Besondere Anforderungen an verkürzte Zulassungsanträge

Artikel 9

Zulassungsanträge für Generika

(1) Abweichend von Artikel 6 Absatz 2 ist der Antragsteller, der die Zulassung eines Generikums beantragt, nicht verpflichtet, den zuständigen Behörden die Ergebnisse nichtklinischer Tests und klinischer Studien vorzulegen, wenn die Gleichwertigkeit des Generikums mit dem Referenzarzneimittel nachgewiesen wird.

(2) Zum Nachweis der Gleichwertigkeit gemäß Absatz 1 legt der Antragsteller den zuständigen Behörden Gleichwertigkeitsstudien oder eine Begründung dafür vor, warum solche Studien nicht durchgeführt wurden, und er weist nach, dass das Generikum die einschlägigen Kriterien erfüllt, die in den entsprechenden ausführlichen Leitlinien festgelegt sind.

(3) Absatz 1 gilt auch dann, wenn das Referenzarzneimittel nicht in dem Mitgliedstaat zugelassen worden ist, in dem der Antrag für das Generikum gestellt wird. In diesem Fall gibt der Antragsteller im Antrag den Namen des Mitgliedstaats an, in dem das Referenzarzneimittel zugelassen ist oder gewesen ist. Auf Ersuchen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Antrag gestellt wird, übermittelt die zuständige Behörde des anderen Mitgliedstaats binnen eines Monats eine Bestätigung darüber, dass das Referenzarzneimittel zugelassen ist oder gewesen ist, sowie die vollständige Zusammensetzung des Referenzarzneimittels und erforderlichenfalls alle weiteren relevanten Unterlagen.

Die verschiedenen oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als ein und dieselbe Darreichungsform.

(4) Die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Isomerengemische, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffs gelten als ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit. In diesem Fall legt der Antragsteller ergänzende Informationen vor, die belegen, dass sich die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Isomerengemische, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffs hinsichtlich dieser Eigenschaften nicht wesentlich unterscheiden.

(5) Bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Eigenschaften gemäß Absatz 4, so legt der Antragsteller in einem Antrag gemäß Artikel 10 zusätzliche Informationen zum Nachweis der Sicherheit oder Wirksamkeit der verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Isomerengemische, Komplexe oder Derivate des zugelassenen Wirkstoffs des Referenzarzneimittels vor.

Artikel 10

Zulassungsanträge für Hybridarzneimittel

Falls das Arzneimittel nicht unter die Begriffsbestimmung eines Generikums fällt oder bei Änderungen der Stärke, der Darreichungsform, des Verabreichungswegs oder der therapeutischen Indikationen gegenüber dem Referenzarzneimittel, sind den zuständigen Behörden die Ergebnisse der entsprechenden nichtklinischen Tests oder klinischen Studien insoweit vorzulegen, als sie erforderlich sind, um den wissenschaftlichen Zusammenhang mit den Daten herzustellen, auf die sich die Zulassung des Referenzarzneimittels stützt, und um das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil des Hybridarzneimittels zu belegen. ***Die Agentur erlässt Leitlinien für die geeigneten Versuche und klinischen Prüfungen für die Zulassung von Hybridarzneimitteln.*** **[Abänd. 116]**

Artikel 11

Zulassungsanträge für Biosimilars

Bei biologischen Arzneimitteln, die einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich sind, (im Folgenden „Biosimilars“) sind den zuständigen Behörden die Ergebnisse geeigneter Vergleichbarkeitstests und -studien vorzulegen. Die Art und Anzahl der vorzulegenden zusätzlichen Daten müssen den relevanten Kriterien des Anhangs II und den diesbezüglichen detaillierten Leitlinien entsprechen. Die Ergebnisse anderer Tests und Studien aus dem Dossier des Referenzarzneimittels sind nicht vorzulegen.

Artikel 12

Zulassungsanträge für biohybride Arzneimittel

Falls bei einem Biosimilar die Stärke, die Darreichungsform, der Verabreichungsweg oder die therapeutischen Indikationen gegenüber dem Referenzarzneimittel verändert wurden, (im Folgenden „biohybrides Arzneimittel“) sind den zuständigen Behörden die Ergebnisse der entsprechenden nichtklinischen Tests oder klinischen Studien insoweit vorzulegen, als sie erforderlich sind, um den wissenschaftlichen Zusammenhang mit den Daten herzustellen, auf die sich die Zulassung des biologischen Referenzarzneimittels stützt, und um das Sicherheits- oder Wirksamkeitsprofil des Biosimilars zu belegen. ***Die Agentur erlässt Leitlinien für die geeigneten Versuche und klinischen Prüfungen für die Zulassung von Bio-Hybridarzneimitteln.*** **[Abänd. 117]**

Artikel 13

Zulassungsanträge auf der Grundlage bibliografischer Daten

Falls kein Referenzarzneimittel für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels zugelassen ist oder gewesen ist, ist der Antragsteller abweichend von Artikel 6 Absatz 2 nicht verpflichtet, die Ergebnisse nichtklinischer Tests oder klinischer Studien vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass die Wirkstoffe des Arzneimittels in der Union mit derselben therapeutischen Verwendung und demselben Verabreichungsweg seit mindestens zehn Jahren mit anerkannter Wirksamkeit und einem annehmbaren Sicherheitsniveau gemäß den in Anhang II festgelegten Bedingungen allgemein medizinisch verwendet wurden. In diesem Fall werden die Test- und Prüfergebnisse durch geeignete bibliografische Daten in Form wissenschaftlicher Veröffentlichungen ersetzt. ***Die Relevanz dieser Literatur für das Arzneimittel ist zu begründen.*** **[Abänd. 118]**

Artikel 14

Zulassungsantrag aufgrund einer Einwilligung

Nach Erteilung der Zulassung kann der Zulassungsinhaber in Form einer Zugangsbescheinigung darin einwilligen, dass zur Prüfung nachfolgender Anträge für andere Arzneimittel mit derselben qualitativen und quantitativen Wirkstoffzusammensetzung und derselben Darreichungsform auf alle Unterlagen gemäß Artikel 6 Absatz 2 zurückgegriffen wird.

Abschnitt 3

Besondere Anforderungen an Zulassungsanträge für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln

Artikel 15

Kombinationsarzneimittel mit fester Dosierung, ~~Plattformtechnologien~~***Plattformzulassung*** und Arzneimittel-Kombipackungen **[Abänd. 119]**

(1) Sofern dies zu therapeutischen Zwecken gerechtfertigt ist, kann eine Zulassung für ein Kombinationsarzneimittel mit fester Dosierung erteilt werden.

(2) Sofern dies zu therapeutischen Zwecken gerechtfertigt ist, kann ~~unter außergewöhnlichen Umständen~~ eine Zulassung für ein Arzneimittel erteilt werden, das aus einem festen Bestandteil und einem variablen Bestandteil besteht, der vorab festgelegt wurde, um gegebenenfalls verschiedene Varianten eines Infektionserregers zu bekämpfen oder um das Arzneimittel erforderlichenfalls an die Merkmale eines einzelnen Patienten oder einer Gruppe von Patienten anzupassen (im Folgenden „~~Plattformtechnologie~~***Plattformzulassung***“). **[Abänd. 120]**

Ein Antragsteller, der beabsichtigt, die Zulassung eines solchen Arzneimittels zu beantragen, holt im Voraus das Einverständnis der betreffenden zuständigen Behörde zur Einreichung eines solchen Antrags ein.

(3) Ist dies aus Gründen der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigt und können die Wirkstoffe nicht in einem Kombinationsarzneimittel mit fester Dosierung kombiniert werden, kann unter außergewöhnlichen Umständen eine Zulassung für eine Arzneimittel-Kombipackung erteilt werden.

Ein Antragsteller, der beabsichtigt, die Zulassung eines solchen Arzneimittels zu beantragen, holt im Voraus das Einverständnis der betreffenden zuständigen Behörde zur Einreichung eines solchen Antrags ein.

Artikel 16

Radioaktive Arzneimittel

(1) Für Radionuklidgeneratoren, Kits ***für radiopharmazeutische Zubereitungen (im Folgenden „Kits“)*** und Radionuklidvorstufen ist eine Zulassung erforderlich, es sei denn, sie werden als Ausgangsstoff, Wirkstoff oder Zwischenprodukt von radioaktiven Arzneimitteln verwendet, für die eine Zulassung gemäß Artikel 5 Absatz 1 besteht. **[Abänd. 121]**

(2) Eine Zulassung ist für ein radioaktives Arzneimittel dann nicht erforderlich, wenn es zum Zeitpunkt der Anwendung durch eine Person oder eine Institution, die in Übereinstimmung mit nationalem Recht zur Anwendung eines solchen radioaktiven Arzneimittels befugt ist, nach den Anweisungen des Herstellers in einer zugelassenen Einrichtung des Gesundheitswesens ausschließlich mittels genehmigter Radionuklidgeneratoren, Kits oder Radionuklidvorstufen zubereitet wird.

Artikel 17

Antimikrobielle Mittel

(1) Betrifft der Zulassungsantrag ein antimikrobielles Mittel, so muss der Antrag zusätzlich zu den in Artikel 6 genannten Informationen Folgendes enthalten:

a) einen Plan für den verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln zur Vermeidung antimikrobieller Resistenzen gemäß Anhang I ***sowie einen Plan für den Zugang zu solchen Mitteln***; **[Abänd. 122]**

b) eine Beschreibung der besonderen Informationsanforderungen gemäß Artikel 69, die in Anhang I aufgeführt sind.

(1a) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats macht die in Absatz 1 genannten Unterlagen nach Erteilung einer Zulassung öffentlich zugänglich. **[Abänd. 123]**

(2) Die zuständige Behörde ~~kann~~***prüft die nach Maßgabe von Absatz 1 Buchstabe b) übermittelten Daten. Die zuständige Behörde erlegt*** dem Zulassungsinhaber Verpflichtungen ~~auferlegen~~***auf***, wenn sie die im Plan für den verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln zur Vermeidung antimikrobieller Resistenzen ***sowie die im Plan für den Zugang zu solchen Mitteln*** enthaltenen Risikominderungsmaßnahmen für unzureichend befindet. **[Abänd. 124]**

(3) Der Zulassungsinhaber stellt ***sicher, dass das antimikrobielle Mittel nach Möglichkeit pro Einheit in einer Anzahl abgegeben werden kann, die den der Behandlungsdauer entsprechenden Mengen entspricht. Kann ein antimikrobielles Mittel nicht pro Einheit abgegeben werden kann, stellt der Zulassungsinhaber*** sicher, dass die Packungsgröße des antimikrobiellen Mittels der üblichen Dosierung und Behandlungsdauer entspricht. **[Abänd. 125]**

Artikel 18

Feste Kombinationen von Arzneimitteln mit Medizinprodukten

(1) Für feste Kombinationen eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt legt der Antragsteller Daten vor, die die sichere und wirksame Anwendung der festen Kombination des Arzneimittels mit dem Medizinprodukt belegen.

Im Zuge der Beurteilung der festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt gemäß Artikel 29 beurteilen die zuständigen Behörden das Nutzen-Risiko-Verhältnis der festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt unter Berücksichtigung der Eignung der Anwendung des Arzneimittels zusammen mit dem Medizinprodukt***, gegebenenfalls insbesondere für Kinder, auch unter Berücksichtigung von Aspekten wie Lagerung, Zusammenstellung, Sauberkeit und der für die Anwendung oder Einnahme erforderlichen Technik***. **[Abänd. 126]**

(2) Die einschlägigen allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen nach Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 gelten insoweit, als es die Sicherheit und Leistung des Medizinprodukts betrifft, das Bestandteil der festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt ist.

(3) Der Antrag auf Zulassung einer festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt muss die Unterlagen umfassen, die belegen, dass das Medizinprodukt, das Teil der Kombination ist, die in Absatz 2 genannten allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang II erfüllt, einschließlich, sofern zutreffend, des Konformitätsbewertungsberichts einer Benannten Stelle.

(4) Bei ihrer Beurteilung der betreffenden festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt haben die zuständigen Behörden die Ergebnisse der Bewertung der Konformität des Medizinprodukts, das Teil dieser festen Kombination ist, mit den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745, einschließlich, sofern zutreffend, der Ergebnisse der Bewertung durch eine Benannte Stelle anzuerkennen.

(5) Der Antragsteller legt auf Verlangen der zuständigen Behörde alle zusätzlichen Informationen betreffend das Medizinprodukt vor, die für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt gemäß Absatz 1 relevant sind.

Artikel 19

Arzneimittel, die ausschließlich mit Medizinprodukten verwendet werden

(1) Für Arzneimittel, die ausschließlich mit einem Medizinprodukt verwendet werden, legt der Antragsteller Daten vor, die die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels – unter Berücksichtigung seiner gemeinsamen Anwendung mit dem Medizinprodukt – belegen.

Im Zuge der Beurteilung des in Unterabsatz 1 genannten Arzneimittels gemäß Artikel 29 bewerten die zuständigen Behörden das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels unter Berücksichtigung seiner gemeinsamen Anwendung mit dem Medizinprodukt.

(2) Bei Arzneimitteln, die ausschließlich mit einem Medizinprodukt verwendet werden, muss das Medizinprodukt die Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 erfüllen.

(3) Der Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das ausschließlich mit einem Medizinprodukt verwendet wird, muss Unterlagen umfassen, die belegen, dass das Medizinprodukt die in Absatz 2 genannten allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang II erfüllt, einschließlich, sofern zutreffend, des Konformitätsbewertungsberichts einer Benannten Stelle.

(4) Bei ihrer Beurteilung des in Absatz 1 genannten Arzneimittels erkennt die zuständige Behörde die Ergebnisse der Bewertung der Konformität des betreffenden Medizinprodukts mit den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745, einschließlich, sofern zutreffend, der Ergebnisse der Bewertung durch eine Benannte Stelle an.

(5) Der Antragsteller legt auf Verlangen der zuständigen Behörde alle zusätzlichen Informationen betreffend das Medizinprodukt vor, die für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels gemäß Absatz 1 – unter Berücksichtigung der gemeinsamen Anwendung des Arzneimittels mit dem Medizinprodukt – relevant sind.

(6) Kommt der Wirkung des Arzneimittels keine unterstützende Funktion für die Wirkung des Medizinprodukts zu, so muss das Arzneimittel unbeschadet der spezifischen Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 den Anforderungen dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] – unter Berücksichtigung seiner gemeinsamen Anwendung mit dem Medizinprodukt – entsprechen.

Unbeschadet der spezifischen Anforderungen der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] übermittelt der Antragsteller in diesem Fall auf Verlangen der zuständigen Behörden alle zusätzlichen Informationen betreffend das Medizinprodukt – unter Berücksichtigung seiner gemeinsamen Anwendung mit dem Arzneimittel –, die für die Überwachung des Arzneimittels nach der Zulassung relevant sind.

Artikel 20

Kombinationen von Arzneimitteln mit anderen Produkten als Medizinprodukten

(1) Für Kombinationen eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt legt der Antragsteller Daten vor, die die sichere und wirksame Anwendung der Kombination des Arzneimittels mit dem Nicht-Medizinprodukt belegen.

Im Zuge der Beurteilung der Kombination eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt gemäß Artikel 29 beurteilt die zuständige Behörde das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombination eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt unter Berücksichtigung der gemeinsamen Anwendung des Arzneimittels mit dem anderen Produkt.

(2) Der Antragsteller legt auf Verlangen der zuständigen Behörde alle zusätzlichen Informationen betreffend das andere Produkt, das kein Medizinprodukt ist, vor, die für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Kombination von Arzneimitteln mit dem anderen Produkt – unter Berücksichtigung der Eignung der gemeinsamen Anwendung des Arzneimittels mit dem in Absatz 1 genannten Produkt – relevant sind.

Abschnitt 4

Besondere Anforderungen an das Dossier

Artikel 21

Risikomanagementplan

Der Antragsteller, der die Zulassung eines in den Artikeln 9 und 11 genannten Arzneimittels beantragt, ist nicht verpflichtet, einen Risikomanagementplan und eine Zusammenfassung davon vorzulegen, sofern für das Referenzarzneimittel keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung bestehen und die Zulassung des Referenzarzneimittels nicht vor Stellung des Antrags zurückgenommen wurde.

Artikel 22

Umweltverträglichkeitsprüfung und andere umweltbezogene Informationen

(1) Bei der Ausarbeitung der gemäß Artikel 6 Absatz 2 vorzulegenden Umweltverträglichkeitsprüfung (environmental risk assessment, im Folgenden „ERA“) befolgt der Antragsteller die wissenschaftlichen Leitlinien für die Umweltverträglichkeitsprüfung von Humanarzneimitteln gemäß Absatz ~~6~~***5*** oder nennt der Agentur oder, sofern zutreffend, der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats rechtzeitig die ***hinreichend gerechtfertigten*** Gründe für etwaige Abweichungen von den wissenschaftlichen Leitlinien. Sofern verfügbar, berücksichtigt der Antragsteller bestehende ERA, die im Rahmen anderer Rechtsvorschriften der Union durchgeführt wurden. **[Abänd. 127]**

(2) In der ERA ist anzugeben, ob es sich bei dem Arzneimittel, einem seiner Inhaltsstoffe oder seinen sonstigen Bestandteilen um einen der folgenden Stoffe gemäß den Kriterien in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 handelt:

a) einen persistenten, bioakkumulierbaren und toxischen (PBT) Stoff;

b) einen sehr persistenten und sehr bioakkumulierbaren (vPvB) Stoff,

c) einen persistenten, mobilen und toxischen (PMT) Stoff oder einen sehr persistenten, sehr mobilen (vPvM) Stoff

oder einen endokrinen Wirkstoff.

(3) Der Antragsteller nimmt auch Risikominderungsmaßnahmen in die ERA auf, um ***während der Herstellung, Verwendung und Entsorgung des Arzneimittels*** Emissionen der in den Richtlinien 2000/60/EG, 2006/118/EG, 2008/105/EG und 2010/75/EU aufgeführten Schadstoffe in Luft, Wasser und Boden zu vermeiden oder, falls dies nicht möglich ist, zu begrenzen. Der Antragsteller legt ausführlich dar, warum die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen geeignet und ausreichend sind, um den festgestellten Risiken für die Umwelt zu begegnen. ***Erforderlichenfalls berücksichtigt der Antragsteller auch Informationen über verfügbare Techniken und über die Techniken, die zur Verringerung der Einleitungen und Emissionen des Arzneimittels eingesetzt werden, insbesondere derjenigen, die in den Abflüssen aus Fertigungsprozessen auftreten, bevor diese Abwässer die Produktionsstätten verlassen.*** **[Abänd. 128]**

(4) Bei antimikrobiellen Mitteln muss die ERA eine Bewertung des Risikos für die Selektion antimikrobieller Resistenzen in der Umwelt umfassen, das mit der gesamten industriellen Lieferkette innerhalb und außerhalb der Union sowie der Anwendung und Entsorgung des antimikrobiellen Mittels***, auch durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten,*** einhergeht, wobei gegebenenfalls die bestehenden internationalen Standards zu berücksichtigen sind, in denen antibiotikaspezifische prognostizierte wirkungslose Konzentrationen (predicted no effect concentrations – PNECs) festgelegt sind. **[Abänd. 129]**

(4a) Bis zum... [12 Monate nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] gibt die Kommission nach Konsultation der Agentur, der EUA und des ECDC Leitlinien für die Durchführung der ERA für andere antimikrobielle Mittel als Antibiotika heraus. **[Abänd. 130]**

(5) Die Agentur erstellt wissenschaftliche Leitlinien gemäß Artikel 138 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004], um die genauen fachlichen Anforderungen an eine ERA für Humanarzneimittel festzulegen. Bei der Ausarbeitung dieser wissenschaftlichen Leitlinien konsultiert die Agentur gegebenenfalls die Europäische Chemikalienagentur (ECHA), die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) ~~und die Europäische Umweltagentur (EUA)~~***, die EUA, das ECDC und andere einschlägige Interessenträger, einschließlich der Betreiber von Trink- und Abwasseranlagen.*** **[Abänd. 131]**

(6) Der Zulassungsinhaber aktualisiert die ERA gemäß Artikel 90 Absatz 2 unverzüglich anhand von neuen Informationen und unterrichtet die jeweils zuständigen Behörden, wenn neue Informationen zu den Bewertungskriterien gemäß Artikel 29 verfügbar werden und zu einer Änderung der Schlussfolgerungen der ERA führen könnten. Die Aktualisierung muss alle einschlägigen Informationen aus dem Umweltmonitoring, einschließlich der Überwachung gemäß der Richtlinie 2000/60/EG, aus Ökotoxizitätsstudien, neuen oder aktualisierten Risikobewertungen im Rahmen anderer Rechtsvorschriften der Union gemäß Absatz 1 und Daten über die Umweltexposition umfassen.

Wurde eine ERA vor dem [Amt für Veröffentlichungen: Bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] durchgeführt, fordert die zuständige Behörde den Zulassungsinhaber auf, die ERA zu aktualisieren, ***um Risikominderungsmaßnahmen gemäß Absatz 3 aufzunehmen. Die zuständige Behörde fordert den Zulassungsinhaber überdies zur Aktualisierung der ERA auf,*** wenn festgestellt wurde, dass Informationen zu potenziell umweltschädlichen Arzneimitteln fehlen. **[Abänd. 132]**

(7) Bei Arzneimitteln gemäß den Artikeln 9 bis 12 kann der Antragsteller bei der Ausarbeitung der ERA auf die für das Referenzarzneimittel durchgeführten ERA-Studien verweisen ***und legt alle sonstigen Daten und die wissenschaftlichen Leitlinien gemäß Absatz 1 dieses Artikels vor.*** **[Abänd. 133]**

(7a) Das Ergebnis der Beurteilung der ERA, einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Daten, wird von der Agentur oder gegebenenfalls von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats öffentlich zugänglich gemacht. **[Abänd. 134]**

(7b) Bei der Veröffentlichung der Informationen über die ERA, einschließlich des Plans für den verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln zur Vermeidung antimikrobieller Resistenzen und des Plans für den Zugang zu solchen Mitteln gemäß Artikel 17, löscht die zuständige Behörde alle vertraulichen Geschäftsinformationen. **[Abänd. 135]**

Artikel 23

ERA für Arzneimittel, die vor dem 30. Oktober 2005 zugelassen wurden

(1) Bis zum [Amt für Veröffentlichungen: Bitte Datum einfügen = ~~30~~***24*** Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] erstellt die Agentur nach Konsultation der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten***, des ECDC***, der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA), der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und der Europäischen Umweltagentur (EUA) ein Programm für die gemäß Artikel 22 vorzulegenden ERA betreffend die vor dem 30. Oktober 2005 zugelassenen Arzneimittel, für die noch keine ERA durchgeführt wurde und die die Agentur gemäß Absatz 2 als potenziell umweltschädlich ermittelt hat. **[Abänd. 136]**

Die Agentur macht dieses Programm öffentlich zugänglich.

(2) Die Agentur legt die wissenschaftlichen Kriterien für die Ermittlung potenziell umweltschädlicher Arzneimittel und für die Priorisierung ihrer ERA anhand eines risikobasierten Ansatzes fest. Zu diesem Zweck ~~kann~~***konsultiert*** die Agentur ***die einschlägigen Interessenträger, einschließlich der Akteure, die Rückstände von Arzneimitteln und Rückstände aus deren Produktion in der Umwelt bewirtschaften, und kann*** von den Zulassungsinhabern die Vorlage relevanter Daten oder Informationen verlangen. **[Abänd. 137]**

(3) Die Inhaber der Zulassungen von Arzneimitteln, die in dem Programm gemäß Absatz 1 aufgeführt sind, legen die ERA der Agentur vor. Das Ergebnis der Beurteilung der ERA, einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Daten ***und einer Zusammenfassung der ERA-Studien und ihrer Ergebnisse***, wird von der Agentur öffentlich zugänglich gemacht. **[Abänd. 138]**

(4) Sind in dem Programm gemäß Absatz 1 mehrere Arzneimittel genannt, die denselben Wirkstoff enthalten und von denen voraussichtlich die gleichen Risiken für die Umwelt ausgehen, so legen die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder die Agentur den Zulassungsinhabern nahe, gemeinsame Studien für die ERA durchzuführen, um eine unnötige Datendoppelung zu vermeiden und die Verwendung von Tieren zu minimieren.

Artikel 24

System der ERA-Monografien über die ERA-Daten von Wirkstoffen

(1) Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten ein auf Wirkstoffen basierendes System zur Überprüfung von ERA-Daten (im Folgenden „ERA-Monografien“) für zugelassene Arzneimittel ein ***und veröffentlicht einschlägige Informationen über dieses System***. Eine ERA-Monografie muss einen umfassenden Satz physikalisch-chemischer Daten sowie Daten über Verbleib und Wirkung auf der Grundlage einer Beurteilung durch eine zuständige Behörde enthalten. **[Abänd. 139]**

(2) Der Einrichtung des Systems der ERA-Monografien ~~liegt~~***liegen*** eine risikobasierte Priorisierung der Wirkstoffe ***und Datenanforderungen*** zugrunde. **[Abänd. 140]**

(3) Bei der Ausarbeitung der ERA-Monografie gemäß Absatz 1 kann die Agentur von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhabern Informationen, Studien und Daten anfordern.

(4) Die Agentur führt in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten ein Pilotprojekt zum Konzeptnachweis von ERA-Monografien durch, das innerhalb von ~~drei Jahren~~***30 Monaten*** nach Inkrafttreten dieser Richtlinie abzuschließen ist***, wobei die Ergebnisse einschlägiger Initiativen der Union in Bezug auf Tierversuche zu berücksichtigen sind***. **[Abänd. 141]**

(5) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 und auf der Grundlage der Ergebnisse des Pilotprojekts zum Konzeptnachweis gemäß Absatz 4 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um diese Richtlinie durch die Festlegung folgender Elemente zu ergänzen:

a) Inhalt und Format der ERA-Monografien;

b) Verfahren für die Annahme und Aktualisierung der ERA-Monografien;

c) Verfahren für die Übermittlung der Informationen, Studien und Daten gemäß Absatz 3;

d) risikobasierte Priorisierungskriterien für die Auswahl und Priorisierung gemäß Absatz 2;

e) Verwendung von ERA-Monografien für neue Anträge auf Zulassung von Arzneimitteln zur Stützung ihrer ERA.

Artikel 25

Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation

(1) Anstatt die gemäß Anhang II erforderlichen relevanten Daten zu einem chemischen Wirkstoff eines Arzneimittels vorzulegen, können sich die Antragsteller entweder auf eine Wirkstoff-Stammdokumentation, auf eine von der Agentur gemäß diesem Artikel ausgestellte Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation (im Folgenden „Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation“) oder auf eine Bescheinigung stützen, in der bestätigt wird, dass die Qualität des betreffenden Wirkstoffs durch die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs angemessen kontrolliert wird.

Antragsteller können sich nur dann auf eine Wirkstoff-Stammdokumentation stützen, wenn für dieselbe Wirkstoff-Stammdokumentation keine Bescheinigung besteht.

(2) Eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation kann von der Agentur ausgestellt werden, wenn die relevanten Daten über den betreffenden Wirkstoff noch nicht in einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder in einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation erfasst sind.

Eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation ist bei der Agentur zu beantragen. Der Antragsteller, der eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation beantragt, weist nach, dass der betreffende Wirkstoff noch nicht in einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation erfasst ist. Die Agentur prüft den Antrag und stellt bei einem positiven Ergebnis die Bescheinigung aus, die unionsweit gültig ist. Bei zentralisierten Zulassungen kann der Antrag auf eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation als Teil des Zulassungsantrags für das entsprechende Arzneimittel vorgelegt werden.

Die Agentur richtet ein Register der Wirkstoff-Stammdokumentationen, ihrer Beurteilungsberichte und ihrer Bescheinigungen ein und stellt den Schutz personenbezogener Daten sicher. Die Agentur stellt sicher, dass die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats Zugang zu diesem Register haben.

(3) Die Wirkstoff-Stammdokumentation und die Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation müssen alle nach Anhang II erforderlichen Informationen über den Wirkstoff enthalten.

(4) Inhaber einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation ist der Wirkstoffhersteller.

(5) Der Inhaber einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation hält die Wirkstoff-Stammdokumentation entsprechend dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt auf dem neuesten Stand und nimmt die erforderlichen Änderungen vor, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden hergestellt und kontrolliert wird.

(6) Auf Verlangen der Agentur wird der Hersteller des Stoffes, für den die Ausstellung einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation beantragt wurde, oder der Inhaber der Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation einer Inspektion unterzogen, um die im Antrag oder in der Wirkstoff-Stammdokumentation enthaltenen Informationen oder deren Übereinstimmung mit der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe gemäß Artikel 160 zu überprüfen.

Verweigert der Hersteller eines Wirkstoffs eine solche Inspektion, kann die Agentur den Antrag auf Ausstellung einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation aussetzen oder annullieren.

(7) Kommt der Inhaber einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation seinen Verpflichtungen gemäß den Absätzen 5 und 6 nicht nach, so kann die Agentur die Bescheinigung aussetzen oder zurückziehen, und die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten können die Zulassung eines Arzneimittels, das sich auf diese Bescheinigung stützt, aussetzen oder widerrufen oder Maßnahmen ergreifen, um die Abgabe des Arzneimittels, das sich auf diese Bescheinigung stützt, zu untersagen.

(8) Der Inhaber einer Arzneimittelzulassung, die auf der Grundlage einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation erteilt wurde, bleibt für dieses Arzneimittel verantwortlich und haftbar.

(9) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um diese Richtlinie zu ergänzen, indem sie Folgendes festlegt:

a) Vorschriften über Inhalt und Format des Antrags auf Ausstellung einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation;

b) Vorschriften für die Prüfung eines Antrags auf Ausstellung einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation und für die Ausstellung der Bescheinigung;

c) Vorschriften dazu, wie Bescheinigungen über die Wirkstoff-Stammdokumentation öffentlich zugänglich zu machen sind;

d) Vorschriften für Änderungen der Wirkstoff-Stammdokumentation und der Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation;

e) Vorschriften über den Zugang der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zu der Wirkstoff-Stammdokumentation und ihrem Beurteilungsbericht;

f) Vorschriften über den Zugang der Antragsteller und der Inhaber von Zulassungen, die sich auf eine Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation stützen, zur Wirkstoff-Stammdokumentation und zum Beurteilungsbericht.

Artikel 26

Zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentationen

(1) Anstatt die gemäß Anhang II erforderlichen relevanten Daten zu einem anderen als einem chemischen Wirkstoff oder zu anderen bei der Herstellung eines Arzneimittels vorhandenen oder verwendeten Stoffen vorzulegen, können sich die Antragsteller entweder auf eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation, auf eine von der Agentur gemäß diesem Artikel ausgestellte Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation (im Folgenden „Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation“) oder auf eine Bescheinigung stützen, in der bestätigt wird, dass die Qualität des betreffenden Stoffs durch die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs angemessen kontrolliert wird.

Antragsteller können sich nur dann auf eine Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation stützen, wenn für dieselbe zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation keine Bescheinigung besteht.

(2) Artikel 25 Absätze 1 bis 5, 7 und 8 gelten sinngemäß auch für Bescheinigungen über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation.

(3) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um diese Richtlinie zu ergänzen, indem sie Folgendes festlegt:

a) Vorschriften über Inhalt und Format des Antrags auf Ausstellung einer Bescheinigung über die Wirkstoff-Stammdokumentation;

b) zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentationen, bei denen eine Bescheinigung verwendet werden kann, um spezifische Informationen über die Qualität eines Stoffes***, Präparats oder sonstigen Rohstoffs*** bereitzustellen, der bei der Herstellung eines Arzneimittels vorhanden ist oder verwendet wird***, darunter Zelltherapien und Gentherapien***; **[Abänd. 142]**

c) Vorschriften für die Prüfung von Anträgen auf öffentlichen Zugang zu Bescheinigungen über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation;

d) Vorschriften für Änderungen der zusätzlichen Qualitäts-Stammdokumentation und der Bescheinigung;

e) Vorschriften über den Zugang der zuständigen Behörden des Mitgliedstaats zu der zusätzlichen Qualitäts-Stammdokumentation und ihrem Beurteilungsbericht;

f) Vorschriften über den Zugang der Antragsteller und der Inhaber von Zulassungen, die sich auf eine Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation stützen, zur zusätzlichen Qualitäts-Stammdokumentation und zum Beurteilungsbericht.

(4) Auf Verlangen der Agentur wird der Hersteller eines bei der Herstellung eines Arzneimittels vorhandenen oder verwendeten Stoffes, für den die Ausstellung einer Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation beantragt wurde, oder der Inhaber der Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation einer Inspektion unterzogen, um die im Antrag oder in der Qualitäts-Stammdokumentation enthaltenen Informationen zu überprüfen.

Verweigert der Hersteller dieses Stoffs eine solche Inspektion, kann die Agentur den Antrag auf Ausstellung einer Bescheinigung über eine zusätzliche Qualitäts-Stammdokumentation aussetzen oder annullieren.

Artikel 26a

Zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation

(1) Anstatt die einschlägigen Daten in Bezug auf eine Plattformtechnologie vorzulegen, können sich Antragsteller auf eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation oder eine Bescheinigung über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation stützen, die von der Agentur im Einklang mit diesem Artikel erteilt wurde (im Folgenden „Bescheinigung über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation“).

(2) Artikel 25 Absätze 1 bis 5, 7 und 8 gelten sinngemäß auch für Bescheinigungen über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation.

(3) Um die Plattformtechnologie-Stammdokumentation angemessen zu beschreiben, sind zweckdienliche Angaben, wie sie in den von der Agentur veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien festgelegt sind, vorzulegen.

(4) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um diese Richtlinie zu ergänzen, indem sie Folgendes festlegt:

a) Vorschriften über Inhalt und Format des Antrags auf Ausstellung einer Bescheinigung über die zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation;

b) zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentationen, bei denen eine Bescheinigung verwendet werden kann, um spezifische Informationen über die Plattformtechnologie bereitzustellen, auf deren Grundlage ein Stoff, der bei der Herstellung eines Arzneimittels vorhanden ist oder verwendet wird, hergestellt wird;

c) Vorschriften für die Prüfung von Anträgen auf öffentlichen Zugang zu Bescheinigungen über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation;

d) Vorschriften für Änderungen der zusätzlichen Plattformtechnologie-Stammdokumentation und der Bescheinigung;

e) Vorschriften über den Zugang der zuständigen Behörden des Mitgliedstaats zu der zusätzlichen Plattformtechnologie-Stammdokumentation und ihrem Beurteilungsbericht;

f) Vorschriften über den Zugang der Antragsteller und der Inhaber von Zulassungen, die sich auf eine Bescheinigung über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation stützen, zur zusätzlichen Plattformtechnologie-Stammdokumentation und zum Beurteilungsbericht.

(5) Die Agentur erstellt und veröffentlicht wissenschaftliche Leitlinien zu den Anforderungen an eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation.

6. Auf Verlangen der Agentur wird der Hersteller eines bei der Herstellung eines Arzneimittels vorhandenen oder verwendeten Stoffes, für den die Ausstellung einer Bescheinigung über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation beantragt wurde, oder der Inhaber der Bescheinigung über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation einer Inspektion unterzogen, um die im Antrag oder in der Stammdokumentation enthaltenen Informationen zu überprüfen.

Verweigert der Inhaber einer Plattformtechnologie-Stammdokumentation eine solche Inspektion, kann die Agentur den Antrag auf Ausstellung einer Bescheinigung über eine zusätzliche Plattformtechnologie-Stammdokumentation aussetzen oder annullieren. **[Abänd. 143]**

Artikel 27

Hilfsstoffe

(1) Der Antragsteller legt Informationen über die in einem Arzneimittel verwendeten Hilfsstoffe gemäß den Anforderungen des Anhangs II vor.

Hilfsstoffe sind von den zuständigen Behörden als Teil des Arzneimittels zu untersuchen.

(2) Farbstoffe dürfen in Arzneimitteln nur verwendet werden, wenn sie in einer der folgenden Listen aufgeführt sind:

a) der Unionsliste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe in Anhang II Teil B Tabelle 1 der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008, und wenn sie den Reinheitskriterien und Spezifikationen der Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission entsprechen;

b) der von der Kommission gemäß Absatz 3 erstellten Liste.

(3) Die Kommission kann eine Liste von nicht in der Unionsliste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe aufgeführten Farbstoffen erstellen, die in Arzneimitteln verwendet werden dürfen.

Die Kommission entscheidet, gegebenenfalls auf der Grundlage eines Gutachtens der Agentur, ob der betreffende Farbstoff in die Liste der für die Verwendung in Arzneimitteln zugelassenen Farbstoffe nach Unterabsatz 1 aufgenommen wird.

Ein Farbstoff darf nur dann in die Liste der für die Verwendung in Arzneimitteln zugelassenen Farbstoffe aufgenommen werden, wenn der Farbstoff aus der Unionsliste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe gestrichen wurde.

Soweit erforderlich, enthält die Liste der zur Verwendung in Arzneimitteln zugelassenen Farbstoffe Reinheitskriterien, Spezifikationen oder Einschränkungen, die für die in dieser Liste aufgeführten Farbstoffe gelten.

Die Liste der zur Verwendung in Arzneimitteln zugelassenen Farbstoffe wird im Wege von Durchführungsrechtsakten festgelegt. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen.

(4) Wird ein in einem Arzneimittel verwendeter Farbstoff aufgrund des wissenschaftlichen Gutachtens der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (im Folgenden „EFSA“) aus der Unionsliste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe gestrichen, so gibt die Agentur auf Ersuchen der Kommission oder aus eigener Initiative unverzüglich ein wissenschaftliches Gutachten über die Verwendung des betreffenden Farbstoffs in Arzneimitteln ab, wobei sie~~, falls sachdienlich,~~ das Gutachten der EFSA berücksichtigt. Das Gutachten der Agentur wird vom Ausschuss für Humanarzneimittel verabschiedet. **[Abänd. 144]**

Die Agentur übermittelt der Kommission unverzüglich ihr wissenschaftliches Gutachten zur Verwendung des Farbstoffs in Arzneimitteln zusammen mit einem Bericht über die Beurteilung.

Die Kommission entscheidet auf der Grundlage des Gutachtens der Agentur unverzüglich, ob der betreffende Farbstoff in Arzneimitteln verwendet werden darf, und nimmt ihn gegebenenfalls in die Liste der Farbstoffe, die in Arzneimitteln verwendet werden dürfen, gemäß Absatz 3 auf.

(5) Wurde ein Farbstoff aus der Unionsliste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe aus Gründen gestrichen, für die kein EFSA-Gutachten erforderlich ist, entscheidet die Kommission über die Verwendung des betreffenden Farbstoffs in Arzneimitteln und nimmt ihn gegebenenfalls in die Liste der Farbstoffe, die in Arzneimitteln verwendet werden dürfen, gemäß Absatz 3 auf. In diesen Fällen ~~kann~~***ersucht*** die Kommission die Agentur um ein Gutachten ~~ersuchen~~. **[Abänd. 145]**

(6) Ein Farbstoff, der aus der Unionsliste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe gestrichen wurde, kann weiterhin als Farbstoff in Arzneimitteln verwendet werden, bis die Kommission entscheidet, ob der Farbstoff in die Liste der Farbstoffe, die in Arzneimitteln verwendet werden dürfen, gemäß Absatz 3 aufgenommen werden soll.

(7) Die Absätze 2 bis 6 gelten auch für Farbstoffe, die in Tierarzneimitteln im Sinne des Artikels 4 Absatz 1 der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates ([47]) verwendet werden.

Abschnitt 5

Angepasste Anforderungen an ein Dossier

Artikel 28

Aufgrund der inhärenten Merkmale oder Methoden des Arzneimittels angepasste Rahmenbedingungen

(1) Die in Anhang VII aufgeführten Arzneimittel unterliegen aufgrund ihrer inhärenten Merkmale oder Methoden besonderen wissenschaftlichen oder regulatorischen Anforderungen, wenn

a) das Arzneimittel oder die Arzneimittelkategorie unter Anwendung der geltenden Anforderungen aufgrund wissenschaftlicher oder regulatorischer Schwierigkeiten, die sich aus den inhärenten Merkmalen oder Methoden des Arzneimittels ergeben, nicht angemessen beurteilt werden kann und

b) die Merkmale oder Methoden sich positiv auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels oder der Arzneimittelkategorie auswirken oder einen wichtigen Beitrag zur Zugänglichkeit für Patienten oder zur Patientenversorgung leisten.

(2) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Änderung des Anhangs VII zwecks Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts zu erlassen.

(3) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um diese Richtlinie zu ergänzen, indem sie Folgendes festlegt:

a) detaillierte Vorschriften für die Zulassung und Überwachung der Arzneimittel gemäß Absatz 1;

b) die technischen Unterlagen, die von Antragstellern, die eine Zulassung von Arzneimitteln gemäß Absatz 1 beantragen, vorzulegen sind.

([47]) Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG.

(4) Die in Absatz 3 Buchstabe a genannten detaillierten Vorschriften müssen in angemessenem Verhältnis zu dem damit verbundenen Risiko und den damit einhergehenden Auswirkungen stehen. Dies kann bedeuten, dass Anforderungen angepasst, verschärft, aufgehoben oder zurückgestellt werden. Jede Freistellung oder Zurückstellung ist auf das unbedingt notwendige Maß zu begrenzen, muss verhältnismäßig und durch die inhärenten Merkmale oder Methoden des Arzneimittels hinreichend gerechtfertigt sein und ist regelmäßig zu überprüfen und bewerten. Abgesehen von den detaillierten Vorschriften gemäß Absatz 3 Buchstabe a gelten alle anderen Vorschriften dieser Richtlinie.

(5) Bis zum Erlass detaillierter Vorschriften für bestimmte in Anhang VII aufgeführte Arzneimittel gemäß Absatz 3 kann ein Antrag auf Zulassung des betreffenden Arzneimittels gemäß Artikel 6 Absatz 2 gestellt werden.

(6) Beim Erlass delegierter Rechtsakte gemäß diesem Artikel berücksichtigt die Kommission alle verfügbaren Informationen, die aus einem gemäß Artikel 115 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingerichteten Reallabor hervorgegangen sind.

(6a) Die Kommission legt dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht über die Anwendung der angepassten Rahmen vor. Der erste Bericht wird fünf Jahre nach dem [Amt für Veröffentlichungen: Bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] und danach alle fünf Jahre vorgelegt. **[Abänd. 146]**

Kapitel III

Verfahren zur Erteilung nationaler Zulassungen

Abschnitt 1

Allgemeine Vorschriften

Artikel 29

Prüfung eines Zulassungsantrags

(1) Bei der Prüfung eines gemäß Artikel 6 und den Artikeln 9 bis 14 gestellten Antrags verfährt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats wie folgt:

a) Sie überprüft die Übereinstimmung der zur Stützung des Antrags eingereichten Angaben und Unterlagen mit Artikel 6 und den Artikeln 9 bis 14 (im Folgenden „Validierung“) und prüft, ob die Voraussetzungen für die Erteilung einer Zulassung gemäß den Artikeln 43 bis 45 gegeben sind.

b) Sie kann das Arzneimittel, seine Ausgangsstoffe oder Inhaltsstoffe und erforderlichenfalls seine Zwischenprodukte oder sonstigen Bestandteile einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benannten Labor zur Testung vorlegen, um sich zu vergewissern, dass die gemäß Anhang I vom Arzneimittelhersteller angewandten und in den Angaben und Unterlagen beschriebenen Kontrollmethoden ausreichend sind.

c) Sie kann gegebenenfalls vom Antragsteller verlangen, dass er die Angaben im Antrag in Bezug auf die in Artikel 6 und den Artikeln 9 bis 14 aufgeführten Punkte ergänzt.

d) Sie kann ungeachtet der vom Antragsteller vorgelegten Daten eine zusätzlich verfügbare Evidenz prüfen und auf ihrer Grundlage entscheiden.

(2) Macht die zuständige Behörde des Mitgliedstaats von der in Unterabsatz 1 Buchstabe c genannten Möglichkeit Gebrauch, so werden die Fristen gemäß Artikel 30 bis zur Übermittlung der verlangten zusätzlichen Angaben oder für die Zeit gehemmt, die dem Antragsteller für die Abgabe mündlicher oder schriftlicher Erklärungen eingeräumt wird.

(3) Ist die zuständige Behörde des Mitgliedstaats der Auffassung, dass der Zulassungsantrag unvollständig ist oder kritische Mängel aufweist, die die Beurteilung des Arzneimittels unmöglich machen können, so teilt sie dies dem Antragsteller mit und setzt eine Frist für die Vorlage der fehlenden Informationen und Unterlagen. Legt der Antragsteller die fehlenden Informationen und Unterlagen nicht innerhalb der gesetzten Frist vor, so gilt der Antrag als ***stillschweigend*** zurückgenommen. **[Abänd. 147]**

(4) Ist die zuständige Behörde des Mitgliedstaats nach Prüfung eines Zulassungsantrags der Auffassung, dass die vorgelegten Daten keine ausreichende Qualität oder Reife für den Abschluss der Antragsprüfung aufweisen, so kann die Prüfung innerhalb von 90 Tagen nach Validierung des Antrags eingestellt werden.

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats fasst die Mängel schriftlich zusammen. Auf dieser Grundlage unterrichtet die zuständige Behörde des Mitgliedstaats den Antragsteller entsprechend und setzt eine ***angemessene*** Frist für die Behebung der Mängel. Der Antrag wird ausgesetzt, bis der Antragsteller die Mängel behoben hat. Beseitigt der Antragsteller diese Mängel nicht innerhalb der von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats gesetzten Frist, so gilt der Antrag als ***stillschweigend*** zurückgenommen. **[Abänd. 148]**

(4a) Bei der Veröffentlichung der Informationen über die ERA sowie des Planes für den verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln zur Vermeidung antimikrobieller Resistenzen und des Planes für den Zugang zu solchen Mitteln gemäß Artikel 17 löscht die zuständige Behörde alle vertraulichen Geschäftsinformationen. **[Abänd. 149]**

Artikel 30

Dauer der Prüfung eines Zulassungsantrags

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass das Verfahren zur Erteilung einer Zulassung für ein Arzneimittel innerhalb von höchstens 180 Tagen nach dem Zeitpunkt der gültigen Antragstellung, gerechnet vom Datum der Validierung des Zulassungsantrags, abgeschlossen wird.

Artikel 31

Verfahrenstypen für die Erteilung nationaler Zulassungen

Nationale Zulassungen können in den Verfahren gemäß Artikel 32 (im Folgenden „rein nationales Zulassungsverfahren"), gemäß den Artikeln 33 und 34 (im Folgenden „dezentralisiertes Verfahren zur Erteilung nationaler Zulassungen") oder gemäß den Artikeln 35 und 36 (im Folgenden „Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nationaler Zulassungen") erteilt werden.

Abschnitt 2

In einem einzigen Mitgliedstaat gültige Zulassungen

Artikel 32

Rein nationales Zulassungsverfahren

(1) Ein Zulassungsantrag gemäß Artikel 6 Absatz 2 im rein nationalen Zulassungsverfahren ist bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu stellen, in dem die Zulassung beantragt wird.

(2) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats prüft den Antrag gemäß den Artikeln 29 und 30 und erteilt eine Zulassung gemäß den Artikeln 43 bis 45 und den geltenden nationalen Bestimmungen.

(3) Eine Zulassung, die im rein nationalen Zulassungsverfahren erteilt wurde, ist nur in dem Mitgliedstaat der zuständigen Behörde gültig, die sie erteilt hat.

Abschnitt 3

In mehreren Mitgliedstaaten gültige Zulassungen

Artikel 33

Anwendungsbereich des dezentralisierten Verfahrens zur Erteilung nationaler Zulassungen

(1) Ein Zulassungsantrag im dezentralisierten Verfahren zur Erteilung nationaler Zulassungen in mehreren Mitgliedstaaten für dasselbe Arzneimittel ist bei den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zu stellen, in denen Gebrauch von der Zulassung gemacht wird.

(2) Die zuständigen Behörden in den betroffenen Mitgliedstaaten prüfen die Anträge gemäß den Artikeln 29, 30 und 34 und erteilen eine Zulassung gemäß den Artikeln 43 bis 45.

(3) Stellt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats fest, dass ein anderer Zulassungsantrag für dasselbe Arzneimittel bereits von der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaats geprüft wird, so lehnt die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats die Prüfung des Antrags ab und setzen den Antragsteller davon in Kenntnis, dass die Vorschriften gemäß den Artikeln 35 und 36 Anwendung finden.

(4) Wird die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats davon unterrichtet, dass ein anderer Mitgliedstaat ein Arzneimittel bereits zugelassen hat, für das in dem betroffenen Mitgliedstaat ein Zulassungsantrag gestellt wurde, so lehnt sie diesen Antrag ab, es sei denn, er wurde gemäß den Artikeln 35 bis 36 eingereicht.

(5) Zulassungen, die im dezentralisierten Verfahren für nationale Zulassungen erteilt wurden, sind nur in den Mitgliedstaaten der zuständigen Behörden gültig, die sie erteilt haben.

Artikel 34

Dezentralisiertes Verfahren zur Erteilung nationaler Zulassungen

(1) Um im dezentralisierten Verfahren zur Erteilung nationaler Zulassungen eine nationale Arzneimittelzulassung in mehreren Mitgliedstaaten für ein und dasselbe Arzneimittel zu erhalten, stellt der Antragsteller einen auf einem identischen Dossier beruhenden Zulassungsantrag sowohl bei der zuständigen Behörde des vom Antragsteller gewählten Mitgliedstaats, damit diese einen Beurteilungsbericht über das Arzneimittel gemäß Artikel 43 Absatz 5 erstellt und im Einklang mit dem vorliegenden Abschnitt handelt (im Folgenden „Referenzmitgliedstaat für das dezentralisierte Verfahren“), als auch bei den zuständigen Behörden in den anderen betroffenen Mitgliedstaaten.

(2) Der Zulassungsantrag muss Folgendes enthalten:

a) die Angaben und Unterlagen gemäß den Artikeln 6, 9 bis 14 und 62;

b) eine Liste der Mitgliedstaaten, auf die sich der Antrag bezieht.

(3) ~~Der Antragsteller~~***Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren*** unterrichtet ~~zum Zeitpunkt der Antragstellung alle~~***die Koordinierungsgruppe für das dezentralisierte Verfahren und das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung über einen Antrag, und diese unterrichtet anschließend die*** zuständigen Behörden aller Mitgliedstaaten ~~über seinen Antrag~~. Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats kann aus berechtigten Gründen der öffentlichen Gesundheit verlangen, an dem Verfahren beteiligt zu werden, und unterrichtet innerhalb von 30 Tagen nach dem Datum der Antragstellung den Antragsteller und die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren über ihr Ersuchen. Der Antragsteller übermittelt seinen Antrag unverzüglich den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die am Verfahren beteiligt werden. **[Abänd. 150]**

(4) Ist die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren nach Prüfung eines Zulassungsantrags der Auffassung, dass die vorgelegten Daten keine ausreichende Qualität oder Reife für den Abschluss der Antragsprüfung aufweisen, so kann die Prüfung innerhalb von 90 Tagen nach Validierung des Antrags eingestellt werden.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren fasst die Mängel schriftlich zusammen. Auf dieser Grundlage unterrichtet die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren den Antragsteller und die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten entsprechend und setzt eine Frist für die Behebung der Mängel. Der Antrag wird ausgesetzt, bis der Antragsteller die Mängel behoben hat. Beseitigt der Antragsteller diese Mängel nicht innerhalb der von der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren gesetzten Frist, so gilt der Antrag als ***stillschweigend*** zurückgenommen. **[Abänd. 151]**

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren unterrichtet die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten entsprechend.

(5) Innerhalb von 120 Tagen nach Validierung des Antrags erstellt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren einen Beurteilungsbericht, eine Fachinformation, die Kennzeichnung und die Packungsbeilage und übermittelt sie den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller.

(6) Innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des Beurteilungsberichts billigen die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten den Beurteilungsbericht, die Fachinformation sowie die Kennzeichnung und die Packungsbeilage und setzen die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren davon in Kenntnis. Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren stellt das Einverständnis aller Parteien fest, schließt das Verfahren und informiert den Antragsteller.

(7) Innerhalb von 30 Tagen nach Feststellung des Einverständnisses erlassen die zuständigen Behörden aller betroffenen Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag gemäß Absatz 1 gestellt wurde, eine Entscheidung gemäß den Artikeln 43 bis 45 und in Übereinstimmung mit dem gebilligten Beurteilungsbericht sowie der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage in ihrer gebilligten Form.

Abschnitt 4

Gegenseitige Anerkennung nationaler Zulassungen

Artikel 35

Geltungsbereich des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung nationaler Zulassungen

Ein Zulassungsantrag im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nationaler Zulassungen, die nach den Artikeln 43 bis 45 und gemäß Artikel 32 erteilt wurden, ist nach dem Verfahren des Artikels 36 bei den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten zu stellen.

Artikel 36

Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nationaler Zulassungen

(1) Ein Antrag auf gegenseitige Anerkennung einer Zulassung, die nach den Artikeln 43 bis 45 und gemäß Artikel 32 in mehreren Mitgliedstaaten für ein und dasselbe Arzneimittel erteilt wurde, ist bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, der die Zulassung erteilt hat, (im Folgenden „Referenzmitgliedstaat für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung“) und bei den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten zu stellen, in denen der Antragsteller eine nationale Zulassung erhalten möchte.

(2) Der Antrag muss eine Liste der Mitgliedstaaten enthalten, auf die sich der Antrag bezieht.

(3) Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung lehnt einen Antrag auf gegenseitige Anerkennung der Zulassung eines Arzneimittels innerhalb eines Jahres nach Erteilung dieser Zulassung ab, es sei denn, die zuständige Behörde des Mitgliedstaats unterrichtet die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung über ihr Interesse an diesem Arzneimittel.

(4) ~~Der Antragsteller~~***Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das dezentralisierte Verfahren*** unterrichtet ~~zum Zeitpunkt der Antragstellung alle~~***die Koordinierungsgruppe für das dezentralisierte Verfahren und das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung über einen Antrag, und diese unterrichtet anschließend die*** zuständigen Behörden aller Mitgliedstaaten ~~über seinen Antrag~~. Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats kann aus berechtigten Gründen der öffentlichen Gesundheit verlangen, an dem Verfahren beteiligt zu werden, und unterrichtet innerhalb von 30 Tagen nach Antragstellung den Antragsteller und die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung über ihr Ersuchen. Der Antragsteller übermittelt seinen Antrag unverzüglich den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die am Verfahren beteiligt werden. **[Abänd. 152]**

(5) Falls die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten dies verlangen, so beantragt der Zulassungsinhaber bei der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, dass der Beurteilungsbericht über das von dem Antrag betroffene Arzneimittel aktualisiert wird. In diesem Fall aktualisiert der Referenzmitgliedstaat den Beurteilungsbericht innerhalb von 90 Tagen nach Validierung des Antrags. Wird von den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten keine Aktualisierung des Beurteilungsberichts verlangt, so legt der Referenzmitgliedstaat den Beurteilungsbericht innerhalb von 30 Tagen vor.

(6) Innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des Beurteilungsberichts billigen die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten den Beurteilungsbericht, die Fachinformation sowie die Kennzeichnung und die Packungsbeilage und setzen die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats davon in Kenntnis.

(7) Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung stellt das Einverständnis aller Parteien fest, schließt das Verfahren und informiert den Antragsteller. Der Beurteilungsbericht, der zusammen mit der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage von der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gebilligt wurde, wird den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller übermittelt.

(8) Innerhalb von 30 Tagen nach Feststellung des Einverständnisses erlassen die zuständigen Behörden aller betroffenen Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag gemäß Absatz 1 gestellt wurde, eine Entscheidung gemäß den Artikeln 43 bis 45 und in Übereinstimmung mit dem gebilligten Beurteilungsbericht, der Fachinformation sowie der Kennzeichnung und der Packungsbeilage in ihrer gebilligten Form.

Abschnitt 5

Koordinierung nationaler Zulassungen

Artikel 37

Koordinierungsgruppe für das dezentralisierte Verfahren und das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

(1) Es wird eine Koordinierungsgruppe für das dezentralisierte Verfahren und das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (im Folgenden „Koordinierungsgruppe“) zu folgenden Zwecken eingesetzt:

a) Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der nationalen Zulassung eines Arzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten gemäß den in den Abschnitten 3, 4 und 5 dieses Kapitels und in Artikel 95 vorgesehenen Verfahren;

b) Prüfung von Fragen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz von Arzneimitteln, die eine nationale Zulassung erhalten haben, gemäß den Artikeln 108, 110, 112, 116 und 121;

c) Prüfung von Fragen im Zusammenhang mit Änderungen nationaler Zulassungen gemäß Artikel 93 Absatz 1.

Bei der Erfüllung ihrer Pharmakovigilanz-Aufgaben gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe b, einschließlich der Genehmigung von Risikomanagementsystemen und der Überwachung ihrer Wirksamkeit, stützt sich die Koordinierungsgruppe auf die wissenschaftliche Beurteilung und die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz gemäß Artikel 149 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004].

(2) Die Koordinierungsgruppe setzt sich aus einem Vertreter je Mitgliedstaat ***und einem Vertreter von Patientenorganisationen*** zusammen, ~~der~~***die*** für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren benannt ~~wird. Die Mitgliedstaaten~~***werden. Stellvertreter*** können für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren ~~einen Stellvertreter benennen~~***benannt werden***. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe können sich von Sachverständigen begleiten lassen. **[Abänd. 153]**

Bei der Erfüllung ihrer Aufgaben stützen sich die Mitglieder der Koordinierungsgruppe und die Sachverständigen auf die wissenschaftlichen Ressourcen und Regulierungsmittel der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten. Jede zuständige Behörde eines Mitgliedstaats achtet auf das fachliche Niveau der durchgeführten Beurteilungen und unterstützt die benannten Mitglieder der Koordinierungsgruppe und die Sachverständigen bei ihrer Arbeit.

Hinsichtlich der Transparenz und der Unabhängigkeit der Mitglieder der Koordinierungsgruppe gilt Artikel 147 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004].

(3) Die Agentur stellt das Sekretariat für diese Koordinierungsgruppe. Die Koordinierungsgruppe gibt sich eine Geschäftsordnung, die nach Zustimmung der Kommission in Kraft tritt. Die Geschäftsordnung wird öffentlich zugänglich gemacht.

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

(5) Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe stellen eine angemessene Koordinierung zwischen den Aufgaben dieser Gruppe und der Arbeit der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, einschließlich der mit der Zulassung befassten Beratungsorgane, sicher.

(6) Sofern in dieser Richtlinie nicht anders vorgesehen, bemühen sich alle Vertreter der Mitgliedstaaten in der Koordinierungsgruppe nach Kräften um einvernehmliche Standpunkte zu den zu treffenden Maßnahmen. Kann kein Einvernehmen erzielt werden, gilt der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten.

(7) Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe dürfen auch nach ihrem Ausscheiden keine Informationen preisgeben, die unter das Berufsgeheimnis fallen.

Artikel 38

Unterschiedliche Standpunkte der Mitgliedstaaten im dezentralisierten Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

(1) Kann vor Ablauf der in Artikel 34 Absatz 6 oder Artikel 36 Absatz 6 festgelegten Frist aufgrund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit zwischen den Mitgliedstaaten kein Einvernehmen in der Frage erzielt werden, ob die Zulassung erteilt werden kann, so übermittelt der Mitgliedstaat, der anderer Auffassung ist, dem Referenzmitgliedstaat, den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller eine ausführliche Erläuterung der strittigen Punkte und der Gründe für seinen Standpunkt. Die Punkte, über die unterschiedliche Auffassungen bestehen, sind der Koordinierungsgruppe unverzüglich mitzuteilen.

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

(3) In der Koordinierungsgruppe bemühen sich alle betroffenen Mitgliedstaaten, die anderer Auffassung sind, nach Kräften, eine Einigung über die zu treffenden Maßnahmen zu erzielen. Sie geben dem Antragsteller die Möglichkeit, seine Ansicht mündlich oder schriftlich vorzutragen. Können die Mitgliedstaaten innerhalb von 60 Tagen nach Mitteilung der Punkte, über die unterschiedliche Auffassungen bestehen, eine einvernehmliche Einigung erzielen, so stellt der Referenzmitgliedstaat das Einverständnis fest, schließt das Verfahren ab und setzt den Antragsteller davon in Kenntnis. Es gilt das Verfahren des Artikels 34 Absatz 7 oder des Artikels 36 Absatz 8.

(4) Wird innerhalb der in Absatz 3 festgelegten 60 Tage-Frist keine einvernehmliche Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren der Artikel 41 und 42 anwendet.

(5) In dem in Absatz 4 genannten Fall können die Mitgliedstaaten, die dem Beurteilungsbericht, der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaats zugestimmt haben, auf Antrag des Antragstellers das Arzneimittel zulassen, ohne den Ausgang des Verfahrens nach Artikel 41 abzuwarten. In diesem Fall wird die nationale Zulassung unbeschadet des Ausgangs dieses Verfahrens erteilt.

Artikel 39

Befassungsverfahren bei abweichenden Entscheidungen der Mitgliedstaaten

Wurden für ein bestimmtes Arzneimittel Anträge auf eine nationale Zulassung gemäß den Artikeln 6 und 9 bis 14 gestellt und haben die Mitgliedstaaten abweichende Entscheidungen bezüglich der nationalen Zulassung, deren Änderung, Aussetzung oder Widerruf oder der Fachinformation getroffen, so kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, die Kommission oder der Zulassungsinhaber den Ausschuss für Humanarzneimittel mit der Angelegenheit befassen, um das Verfahren gemäß den Artikeln 41 und 42 einzuleiten.

Artikel 40

Harmonisierung der Fachinformation

(1) Zur Förderung der unionsweiten Harmonisierung der nationalen Zulassungen von Arzneimitteln übermitteln die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten der Koordinierungsgruppe gemäß Artikel 37 jährlich ein Verzeichnis der Arzneimittel, für die eine harmonisierte Fachinformation zu erstellen ist.

(2) Die Koordinierungsgruppe stellt unter Berücksichtigung der Vorschläge der zuständigen Behörden aller Mitgliedstaaten ein Verzeichnis der Arzneimittel auf, für die eine harmonisierte Fachinformation zu erstellen ist, und leitet dieses an die Kommission weiter.

(3) Die Kommission oder die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats kann im Einvernehmen mit der Agentur und unter Berücksichtigung der Standpunkte interessierter Parteien den Ausschuss für Humanarzneimittel mit der Angelegenheit der Harmonisierung der Fachinformation dieser Arzneimittel befassen, um das Verfahren gemäß den Artikeln 41 und 42 einzuleiten.

Artikel 41

Wissenschaftliche Beurteilung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel im Rahmen eines Befassungsverfahrens

(1) Wird auf das in diesem Artikel festgelegte Verfahren Bezug genommen, so berät der in Artikel 148 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannte Ausschuss für Humanarzneimittel über die betreffende Angelegenheit und gibt innerhalb von 60 Tagen nach seiner Befassung ein begründetes Gutachten ab.

In Fällen, mit denen der Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß den Artikeln 39, 40 und 95 befasst wird, kann er diese Frist jedoch um bis zu 90 Tage verlängern.

Auf Vorschlag seines Vorsitzes kann der Ausschuss für Humanarzneimittel eine kürzere Frist vereinbaren.

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

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

Dem Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel liegen eine Fachinformation, die Kennzeichnung und die Packungsbeilage bei.

Sofern der Ausschuss für Humanarzneimittel dies für erforderlich hält, kann er jede andere Person auffordern, Auskünfte über die ihm vorliegende Angelegenheit zu erteilen, oder eine öffentliche Anhörung prüfen.

Die Agentur arbeitet in Übereinstimmung mit Artikel 163 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] und im Benehmen mit den betroffenen Parteien Verfahrensregeln zur Organisation und zur Durchführung öffentlicher Anhörungen aus.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel kann die in Absatz 1 genannten Fristen hemmen, um dem Antragsteller oder dem Zulassungsinhaber die Möglichkeit zur Vorbereitung seiner Erklärungen zu geben.

(4) Die Agentur unterrichtet den Antragsteller oder den Zulassungsinhaber unverzüglich, wenn der Ausschuss für Humanarzneimittel entscheidet, dass

a) der Antrag die Kriterien für eine Zulassung nicht erfüllt;

b) die vom Antragsteller oder vom Zulassungsinhaber gemäß Artikel 62 vorgeschlagene Fachinformation geändert werden muss;

c) die Zulassung nur unter bestimmten Bedingungen erteilt werden darf, die als wesentlich für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels angesehen werden, einschließlich der Pharmakovigilanz;

d) eine Zulassung ausgesetzt, geändert oder widerrufen werden muss;

e) das Arzneimittel die Bedingungen des Artikels 83 in Bezug auf Arzneimittel, die eine medizinische Versorgungslücke schließen, erfüllt.

Innerhalb von 12 Tagen nach Erhalt des Gutachtens kann der Antragsteller oder der Zulassungsinhaber der Agentur schriftlich mitteilen, dass er eine Überprüfung des Gutachtens beantragt. In diesem Fall legt er der Agentur innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des Gutachtens eine ausführliche Begründung des Antrags vor.

Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Begründung des Antrags überprüft der Ausschuss für Humanarzneimittel sein Gutachten gemäß Artikel 12 Absatz 2 Unterabsatz 3 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004]. Die Gründe für die infolge der Überprüfung erzielten Schlussfolgerungen werden dem Beurteilungsbericht gemäß Artikel 12 Absatz 2 Unterabsatz 3 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] beigefügt.

(5) Die Agentur übermittelt das endgültige Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel innerhalb von 12 Tagen nach seiner Verabschiedung den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, der Kommission und dem Antragsteller bzw. dem Zulassungsinhaber zusammen mit einem Bericht, der die Beurteilung des Arzneimittels enthält und die Gründe für seine Schlussfolgerungen angibt.

Im Fall eines positiven Gutachtens bezüglich der Erteilung oder Aufrechterhaltung einer Zulassung des betreffenden Arzneimittels sind dem Gutachten folgende Unterlagen beizufügen:

a) eine Fachinformation gemäß Artikel 62;

b) genaue Angaben zu etwaigen Bedingungen im Sinne des Absatzes 4 Unterabsatz 1 Buchstabe c, unter denen die Zulassung erteilt wird;

c) Einzelheiten aller empfohlenen Bedingungen oder Einschränkungen für eine sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels;

d) die Kennzeichnung und die Packungsbeilage.

Artikel 42

Beschluss der Kommission

(1) Innerhalb von 12 Tagen nach Erhalt des Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel legt die Kommission dem Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß Artikel 214 Absatz 1 einen Entwurf des Beschlusses über den Antrag auf der Grundlage der Anforderungen dieser Richtlinie vor.

In hinreichend begründeten Fällen kann die Kommission das Gutachten zur weiteren Prüfung zurück an die Agentur verweisen.

Sieht der Beschlussentwurf die Erteilung einer Zulassung vor, so muss er die in Artikel 41 Absatz 5 Unterabsatz 2 genannten Unterlagen enthalten oder darauf Bezug nehmen.

Weicht ein Beschlussentwurf vom Gutachten der Agentur ab, so fügt die Kommission eine eingehende Begründung für die Abweichung bei.

Die Kommission übermittelt den Beschlussentwurf den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und dem Antragsteller bzw. dem Zulassungsinhaber ***und macht den Beschluss einschließlich Begründung öffentlich zugänglich***. **[Abänd. 154]**

(2) Die Kommission erlässt innerhalb von 12 Tagen nach Eingang des Gutachtens des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel einen endgültigen Beschluss im Wege von Durchführungsrechtsakten.

Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absätze 2 und 3 erlassen.

(3) Falls ein Mitgliedstaat wichtige neue Fragen wissenschaftlicher oder technischer Art aufwirft, die in dem Gutachten der Agentur nicht behandelt wurden, kann die Kommission den Antrag zur weiteren Prüfung zurück an die Agentur verweisen. Dann setzen die Verfahren gemäß den Absätzen 1 und 2 nach Erhalt der Antwort der Agentur erneut ein.

(4) Der Beschluss gemäß Absatz 2 wird an alle Mitgliedstaaten gerichtet und dem Antragsteller sowie gegebenenfalls dem Zulassungsinhaber zur Kenntnisnahme übermittelt. Innerhalb von 30 Tagen nach der Bekanntmachung des Beschlusses gemäß Absatz 2 erlassen die betroffenen Mitgliedstaaten und der Referenzmitgliedstaat eine Entscheidung, mit der sie die Zulassung erteilen oder widerrufen oder alle Änderungen der Bedingungen der Zulassung vornehmen, je nachdem, was erforderlich ist, um dem Beschluss zu entsprechen. In ihrer Entscheidung über die Erteilung, die Aussetzung oder den Widerruf der Zulassung oder die Änderung ihrer Bedingungen nehmen die Mitgliedstaaten auf den gemäß Absatz 2 erlassenen Beschluss Bezug. Sie setzen die Agentur davon in Kenntnis.

(5) Betrifft der Anwendungsbereich eines gemäß Artikel 95 eingeleiteten Verfahrens Arzneimittel, die einer zentralisierten Zulassung gemäß Artikel 95 Absatz 2 Unterabsatz 3 unterliegen, so erlässt die Kommission erforderlichenfalls Beschlüsse gemäß diesem Artikel, um die Zulassungen zu ändern, auszusetzen oder zu widerrufen oder die Verlängerung der betreffenden Zulassungen abzulehnen.

Abschnitt 6

Ergebnisse der Prüfung eines Antrags auf nationale Zulassung

Artikel 43

Erteilung einer nationalen Zulassung

(1) Erteilt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats eine nationale Zulassung, so unterrichtet sie den Antragsteller über die Fachinformation, die Packungsbeilage, die Kennzeichnung sowie alle gemäß den Artikeln 44 und 45 festgelegten Bedingungen und über etwaige Fristen für die Erfüllung dieser Bedingungen.

(2) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten treffen alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die in der Fachinformation enthaltenen Angaben den bei Erteilung der nationalen Zulassung oder später erhaltenen Angaben entsprechen.

(3) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten machen zu jedem von ihnen zugelassenen Arzneimittel unverzüglich die nationale Zulassung zusammen mit der Fachinformation, der Packungsbeilage, ***dem Plan für den verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln zur Vermeidung antimikrobieller Resistenzen und dem Plan für den Zugang zu solchen Mitteln sowie den besonderen Informationsanforderungen gemäß Artikel 17 Absatz 1 Buchstaben a und b,*** allen Bedingungen gemäß den Artikeln ***17,*** 44 und 45 sowie allen gemäß Artikel 87 später auferlegten Verpflichtungen und etwaigen Fristen für die Einhaltung dieser Bedingungen und Verpflichtungen öffentlich zugänglich. **[Abänd. 155]**

(4) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann ungeachtet der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Daten eine zusätzlich verfügbare Evidenz prüfen und darüber entscheiden. Die Fachinformation wird auf dieser Grundlage aktualisiert, wenn sich die zusätzliche Evidenz auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels auswirkt. ***Die zuständige Behörde unterrichtet den Zulassungsinhaber unverzüglich über ihren Beschluss, einschließlich der Gründe für diesen Beschluss.*** **[Abänd. 156]**

(5) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten erstellen zu dem betreffenden Arzneimittel einen Beurteilungsbericht und machen Anmerkungen zum Dossier hinsichtlich der Ergebnisse von pharmazeutischen und nichtklinischen Tests und der klinischen Studien, dem Risikomanagementsystem, der Umweltverträglichkeitsprüfung und dem Pharmakovigilanz-System.

(6) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten machen unverzüglich den Beurteilungsbericht und die Begründung für die Stellungnahme nach Streichung aller vertraulichen Geschäftsinformationen öffentlich zugänglich. Die Begründung wird für jede beantragte therapeutische Indikation gesondert angegeben.

(7) Der öffentliche Beurteilungsbericht gemäß Absatz 5 muss eine allgemeinverständlich formulierte Zusammenfassung enthalten. Diese Zusammenfassung muss insbesondere einen Abschnitt über die Bedingungen der Anwendung des Arzneimittels umfassen.

Artikel 44

Unter Bedingungen erteilte nationale Zulassungen

(1) Eine Zulassung eines Arzneimittels kann unter einer oder mehreren der folgenden Bedingungen erteilt werden:

a) Ergreifen bestimmter im Risikomanagementsystem enthaltener Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren Anwendung des Arzneimittels;

b) Durchführung von Sicherheitsstudien nach der Zulassung;

c) Einhaltung von Verpflichtungen im Hinblick auf die Erfassung oder Meldung von vermuteten Nebenwirkungen, die über die in Kapitel IX genannten hinausgehen;

d) alle sonstigen Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels;

e) Bestehen eines geeigneten Pharmakovigilanz-Systems;

f) Durchführung von Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung, soweit Bedenken bezüglich einzelner Aspekte der Wirksamkeit des Arzneimittels bestehen und erst nach seinem Inverkehrbringen beseitigt werden können;

g) im Fall von Arzneimitteln, bei denen ***aufgrund von im Bewertungsbericht dargelegten, hinreichend begründeten Fällen*** eine erhebliche Unsicherheit in Bezug auf den Zusammenhang zwischen dem Surrogatendpunkt und dem erwarteten Gesundheitsergebnis besteht, eine nach der Zulassung geltende Verpflichtung zur Erhärtung des klinischen Nutzens, sofern dies für das Nutzen-Risiko-Verhältnis sinnvoll und relevant ist***, wobei neuen Wirkstoffen und therapeutischen Indikationen besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird***; **[Abänd. 157]**

h) Durchführung von Studien zur Umweltverträglichkeitsprüfung nach der Zulassung, Erhebung von Monitoringdaten oder von anwendungsbezogenen Informationen, wenn tatsächlich festgestellte oder mögliche Bedenken aufgrund von Risiken für die Umwelt oder die öffentliche Gesundheit, einschließlich Resistenzen gegen antimikrobielle Mittel, nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels weiter untersucht werden müssen;

i) Durchführung von Studien nach der Zulassung zur Verbesserung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels;

j) gegebenenfalls die Durchführung arzneimittelspezifischer Validierungsstudien, um auf Tierversuchen beruhende Kontrollmethoden durch tierversuchsfreie Kontrollmethoden zu ersetzen.

Die Verpflichtung zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe f beruht auf den gemäß Artikel 88 erlassenen delegierten Rechtsakten.

(2) In der Zulassung werden, soweit erforderlich, Fristen für die Erfüllung der Bedingungen gemäß Absatz 1 Unterabsatz 1 gesetzt.

Artikel 45

Unter außergewöhnlichen Umständen erteilte nationale Zulassungen

(1) Ist ein Antragsteller unter außergewöhnlichen Umständen nicht in der Lage, in einem Antrag gemäß Artikel 6 auf Zulassung eines Arzneimittels oder in einem Antrag gemäß Artikel 92 auf eine neue therapeutische Indikation einer bestehenden Zulassung umfassende Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels unter normalen Anwendungsbedingungen vorzulegen, kann die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats abweichend von Artikel 6 unter bestimmten Bedingungen eine Zulassung nach Artikel 43 erteilen, wenn folgende Anforderungen erfüllt sind:

a) der Antragsteller hat in seinen Antragsunterlagen anhand einer der in Anhang II dargelegten Begründungen nachgewiesen, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine umfassenden Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels unter normalen Anwendungsbedingungen vorlegen kann;

b) mit Ausnahme der Daten nach Buchstabe a sind die Antragsunterlagen vollständig und erfüllen alle Anforderungen dieser Richtlinie;

c) in den Beschluss der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten werden besondere Bedingungen aufgenommen, um insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels zu gewährleisten und sicherzustellen, dass der Zulassungsinhaber den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten jeden Vorfall im Zusammenhang mit dessen Anwendung meldet und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen ergreift.

(2) Die Aufrechterhaltung der zugelassenen neuen therapeutischen Indikation und die Gültigkeit der nationalen Zulassung hängen von der Neubewertung der Bedingungen gemäß Absatz 1 ab, die zwei Jahre nach dem Zeitpunkt, an dem die neue therapeutische Indikation zugelassen oder die Zulassung erteilt wurde, und danach in einer risikobasierten Häufigkeit erfolgt, die von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats bestimmt und in der Zulassung festgelegt wird.

Diese Neubewertung erfolgt bei Antrag des Zulassungsinhabers auf Aufrechterhaltung der zugelassenen neuen therapeutischen Indikation oder auf Verlängerung der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen.

Artikel 46

Gültigkeitsdauer und Verlängerung von Zulassungen

(1) Unbeschadet des Absatzes 4 ist die Zulassung eines Arzneimittels unbefristet gültig.

Abweichend von Unterabsatz 1 ist eine gemäß Artikel 45 Absatz 1 erteilte nationale Zulassung fünf Jahre lang gültig und wird gemäß Absatz 2 verlängert.

Abweichend von Unterabsatz 1 kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats zum Zeitpunkt der Erteilung der nationalen Zulassung in objektiv und hinreichend begründeten Fällen, die die Sicherheit des Arzneimittels betreffen, beschließen, die Gültigkeitsdauer der nationalen Zulassung auf fünf Jahre zu begrenzen.

(2) Der Zulassungsinhaber kann die Verlängerung einer gemäß Absatz 1 Unterabsatz 2 oder 3 erteilten nationalen Zulassung beantragen. Ein solcher Antrag ist mindestens neun Monate vor Ablauf der Gültigkeitsdauer der nationalen Zulassung zu stellen.

(3) Wurde der Verlängerungsantrag innerhalb der Frist gemäß Absatz 2 gestellt, bleibt die nationale Zulassung solange gültig, bis die zuständige Behörde des Mitgliedstaats eine Entscheidung erlässt.

(4) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann die nationale Zulassung aufgrund einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verlängern. Wurde die Zulassung verlängert, so bleibt sie unbefristet gültig.

Artikel 47

Versagung einer nationalen Zulassung

(1) Die nationale Zulassung wird versagt, wenn sich nach Prüfung der Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 6 und vorbehaltlich der besonderen Anforderungen der Artikel 9 bis 14 die Auffassung ergibt, dass

a) das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig anzusehen ist;

b) der Antragsteller die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat;

c) das Arzneimittel nicht die angegebene qualitative und quantitative Zusammensetzung aufweist;

d) die Umweltverträglichkeitsprüfung unvollständig ist oder vom Antragsteller unzureichend begründet wird ***und dass die Unvollständigkeit der Umweltverträglichkeitsprüfung vom Antragsteller nicht hinreichend gerechtfertigt und begründet wird oder dass*** ~~oder wenn~~ der Antragsteller auf die in der Umweltverträglichkeitsprüfung ermittelten Risiken nicht ausreichend eingegangen ist ***oder die vom Antragsteller angeführten Maßnahmen zur Risikominderung gemäß Artikel 22 Absatz 3 unzulänglich sind***; **[Abänd. 158]**

da) die Umweltverträglichkeitsprüfung im Falle von Arzneimitteln, bei denen das Referenzarzneimittel erstmalig vor dem 30. Oktober 2005 zugelassen wurde, unvollständig ist oder unzureichend begründet wird und diese Arzneimittel als potenziell umweltschädlich eingestuft werden können. **[Abänd. 159]**

e) die vom Antragsteller vorgeschlagene Kennzeichnung und Packungsbeilage nicht mit Kapitel VI in Einklang stehen.

(2) Die nationale Zulassung wird auch dann versagt, wenn Angaben oder Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht Artikel 6 Absätze 1 bis 6 und den Artikeln 9 bis 14 entsprechen.

(3) Der Antragsteller oder der Zulassungsinhaber ist für die Richtigkeit der eingereichten Angaben und Unterlagen verantwortlich.

Abschnitt 7

Besondere Anforderungen an Kinderarzneimittel

Artikel 48

Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfkonzept

(1) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem ein Antrag auf Erteilung oder auf Änderung einer Zulassung nach diesem Kapitel oder nach Kapitel VIII gestellt wird, überprüft, ob der Antrag den Anforderungen von Artikel 6 Absatz 5 entspricht.

(2) Wird ein Antrag nach dem Verfahren der Abschnitte 3 und 4 dieses Kapitels gestellt, so wird die Übereinstimmungskontrolle, gegebenenfalls einschließlich der Einholung eines Gutachtens der Agentur gemäß Absatz 3 Buchstabe b, vom Referenzmitgliedstaat vorgenommen.

(3) Der Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß Artikel 148 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] kann in folgenden Fällen um ein Gutachten dazu ersucht werden, ob die vom Antragsteller durchgeführten Studien mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept im Sinne des Artikels 74 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] übereinstimmen, und zwar:

a) durch den Antragsteller, bevor er den Antrag auf Erteilung oder Änderung einer Zulassung stellt;

b) durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats bei der Validierung eines Antrags auf Erteilung einer Zulassung oder eines Antrags auf Änderung einer Zulassung, dem noch kein solches Gutachten beiliegt.

(4) Im Falle eines Ersuchens gemäß Absatz 3 Buchstabe a stellt der Antragsteller seinen Antrag erst, nachdem der Ausschuss für Humanarzneimittel sein Gutachten abgegeben hat; eine Kopie davon ist dem Antrag beizufügen.

(5) Die Mitgliedstaaten berücksichtigen ein gemäß Absatz 3 abgegebenes Gutachten gebührend.

(6) Gelangt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats im Verlauf der wissenschaftlichen Beurteilung eines zulässigen Antrags auf Erteilung einer Zulassung oder auf Änderung einer Zulassung zu dem Schluss, dass die Studien nicht mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept übereinstimmen, so kommt das Arzneimittel nicht für die Vergünstigungen und Anreize gemäß Artikel 86 in Betracht.

Artikel 49

Mittels eines pädiatrischen Prüfkonzepts gewonnene Daten

(1) Wird entsprechend diesem Kapitel oder dem Kapitel VIII eine Zulassung erteilt oder eine Änderung genehmigt, so gilt Folgendes:

a) die Ergebnisse aller klinischen Studien, die in Übereinstimmung mit einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept gemäß Artikel 6 Absatz 5 Buchstabe a durchgeführt wurden, werden in die Fachinformation und gegebenenfalls in die Packungsbeilage aufgenommen, oder

b) jede vereinbarte Freistellung gemäß Artikel 6 Absatz 5 Buchstaben b und c wird in der Fachinformation und gegebenenfalls in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels festgehalten.

(2) Stimmt der Antrag mit allen Maßnahmen überein, die in dem gebilligten und ausgeführten pädiatrischen Prüfkonzept enthalten sind, und gibt die Fachinformation die Ergebnisse von Studien wieder, die entsprechend dem genannten gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden, so nimmt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats eine Erklärung in die Zulassung auf, aus der hervorgeht, dass der Antrag mit dem gebilligten und ausgeführten pädiatrischen Prüfkonzept übereinstimmt. ***Die zuständige Behörde macht die Schlussfolgerungen der Beurteilung über die Einhaltung des gebilligten und ausgeführten pädiatrischen Prüfkonzepts öffentlich zugänglich.*** **[Abänd. 160]**

(3) Ein Antrag auf neue therapeutische Indikationen, einschließlich pädiatrischer Indikationen, neuer Darreichungsformen, neuer Stärken und neuer Verabreichungswege von Arzneimitteln, die nach diesem Kapitel oder nach Kapitel VIII zugelassen wurden und entweder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat nach der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 – OP bitte Verweis durch neues Instrument ersetzen, sobald es erlassen worden ist] oder durch ein Patent geschützt sind, das für die Erteilung des ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt, kann nach dem Verfahren gemäß den Artikeln 41 und 42 gestellt werden.

(4) Das Verfahren gemäß Absatz 3 beschränkt sich auf die Bewertung des spezifischen Abschnitts der Fachinformation, der geändert werden soll.

Kapitel IV

Verschreibungsstatus

Artikel 50

Verschreibungsstatus von Arzneimitteln

(1) Bei Erteilung einer Zulassung legen die zuständigen Behörden unter Anwendung der in Artikel 51 festgelegten Kriterien den Verschreibungsstatus des Arzneimittels wie folgt fest:

a) Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt, oder

b) Arzneimittel, das nicht der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt.

(2) Für Arzneimittel, die der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen, können die zuständigen Behörden Unterkategorien festlegen. In diesem Fall geben sie den folgenden Verschreibungsstatus an:

a) der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegende Arzneimittel, deren Abgabe wiederholt werden kann oder nicht;

b) einer besonderen ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegende Arzneimittel;

c) einer „beschränkten“ ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegende Arzneimittel, die ausschließlich von bestimmten spezialisierten Kreisen verwendet werden dürfen.

Artikel 51

Der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegende Arzneimittel

(1) Ein Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht, wenn:

a) es selbst bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen kann,

b) es bei häufigem und besonders ausgeprägtem nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch die menschliche Gesundheit direkt oder indirekt gefährden kann,

c) es Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthält, deren Wirkung oder Nebenwirkungen noch genauer erforscht werden müssen,

d) es in der Regel von einem Arzt zur parenteralen Anwendung verschrieben wird,

e) es sich um ***ein Antibiotikum oder*** einen ***anderen*** antimikrobiellen Wirkstoff handelt***, bei dem das Risiko einer antimikrobiellen Resistenz festgestellt wurde;*** oder **[Abänd. 161]**

f) es einen Wirkstoff***, Zusatzstoff oder sonstigen Inhaltsstoff oder Bestandteil*** enthält, der persistent, bioakkumulierbar und toxisch oder sehr persistent und sehr bioakkumulierbar oder persistent, mobil und toxisch oder sehr persistent und sehr mobil ist und für den eine ärztliche Verschreibung als Maßnahme zur Risikominimierung im Hinblick auf die Umwelt erforderlich ist, es sei denn, die Anwendung des Arzneimittels und die Patientensicherheit erfordern etwas anderes. **[Abänd. 162]**

(1a) Die Kommission erlässt Durchführungsrechtsakte, um weitere antimikrobielle Mittel hinzuzufügen, die verschreibungspflichtig sind, wenn die Agentur das Risiko einer antimikrobiellen Resistenz festgestellt hat. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen. **[Abänd. 163]**

(2) Die Mitgliedstaaten können zusätzliche Bedingungen für die Verschreibung antimikrobieller Mittel festlegen, die Gültigkeit der ärztlichen Verschreibung beschränken und die verschriebenen Mengen auf die Menge begrenzen, die für die betreffende Behandlung oder Therapie erforderlich ist, ***indem sie die Verwendung zugeschnittener Blisterverpackungen zulassen,*** oder sie können bestimmte antimikrobielle Arzneimittel einer besonderen ärztlichen Verschreibungspflicht oder einer beschränkten Verschreibungspflicht unterwerfen. **[Abänd. 164]**

(2a) Für die Verschreibung von Antibiotika gelten die folgenden Bedingungen:

a) Beschränkung auf die für die betreffende Behandlung oder Therapie erforderliche Menge;

b) Verschreibung des Mittels bei Einsatz zur Prophylaxe nur für einen begrenzten Zeitraum, der den Risikozeitraum umfasst;

c) Erforderlichkeit einer Begründung bei Nichtdurchführung eines Diagnosetests. **[Abänd. 165]**

(2b) Die Mitgliedstaaten sorgen nach Möglichkeit dafür, dass die Verschreibung und Abgabe für die betreffende Behandlung oder Therapie pro Einheit erfolgt. **[Abänd. 166]**

(3) Sehen die Mitgliedstaaten die Unterkategorie der Arzneimittel vor, die einer besonderen ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen, so tragen sie folgenden Faktoren Rechnung:

a) Das Arzneimittel enthält einen Suchtstoff oder psychotropen Stoff im Sinne der internationalen Übereinkommen in einer nicht verschreibungsfreien Dosierung,

b) das Arzneimittel kann bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch ein ernsthaftes Risiko des Medikamentenmissbrauchs bergen, zur Abhängigkeit führen oder für illegale Zwecke zweckentfremdet werden, oder

c) das Arzneimittel enthält einen Stoff, der aufgrund seiner Neuartigkeit oder seiner Eigenschaften als Vorsichtsmaßnahme der unter Buchstabe a genannten Gruppe zugerechnet werden kann.

(4) Sehen die Mitgliedstaaten die Unterkategorie der Arzneimittel vor, die einer beschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen, so tragen sie folgenden Faktoren Rechnung:

a) Das Arzneimittel ist aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften oder seiner Neuartigkeit oder aus Gründen der öffentlichen Gesundheit Behandlungen vorbehalten, die nur in Krankenhäusern vorgenommen werden können;

b) das Arzneimittel wird zur Behandlung von Krankheiten verwendet, die zwar in Krankenhäusern oder in Anstalten, die über angemessene diagnostische Mittel verfügen, diagnostiziert werden müssen, bei denen die Verabreichung des Arzneimittels und die Weiterbehandlung jedoch außerhalb des Krankenhauses erfolgen können;

c) das Arzneimittel ist für Patienten in ambulanter Behandlung bestimmt, seine Anwendung kann jedoch sehr schwerwiegende Nebenwirkungen haben, was gegebenenfalls seine Verschreibung durch einen Facharzt und eine besondere Überwachung während der Behandlung erforderlich macht.

ca) dem Risiko einer antimikrobiellen Resistenz durch die Verwendung des Arzneimittels, einschließlich diesbezüglicher Risikominderungsmaßnahmen. **[Abänd. 167]**

(5) Eine zuständige Behörde kann aufgrund folgender Faktoren Ausnahmen von der Anwendung der Absätze 1, 3 und 4 zulassen:

a) der Einzel- bzw. der Tageshöchstdosis, der Wirkungsstärke, der pharmazeutischen Darreichungsform, bestimmter Aufmachungen oder

~~b) anderer von ihr angegebener Anwendungsbedingungen~~. **[Abänd. 168]**

(6) Stuft eine zuständige Behörde ein Arzneimittel nicht in eine der in Artikel 50 Absatz 2 angegebenen Unterkategorien ein, so hat sie gleichwohl die Kriterien der Absätze 3 und 4 zu berücksichtigen, um zu bestimmen, ob ein Arzneimittel in die Kategorie der Arzneimittel, die der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen, einzustufen ist.

Artikel 52

Arzneimittel, die nicht der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen

Arzneimittel, die den in Artikel 51 aufgeführten Kriterien nicht entsprechen, unterliegen nicht der ärztlichen Verschreibungspflicht.

Artikel 53

Verzeichnis der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegender Arzneimittel

Die zuständigen Behörden erstellen das Verzeichnis der Arzneimittel, für deren Abgabe in ihrem Hoheitsgebiet eine ärztliche Verschreibung erforderlich ist, und geben nötigenfalls den Verschreibungsstatus an. Dieses Verzeichnis wird von ihnen alljährlich auf den neuesten Stand gebracht.

Artikel 54

Änderung des Verschreibungsstatus

Werden den zuständigen Behörden neue Erkenntnisse mitgeteilt, so überprüfen und ändern sie gegebenenfalls den Verschreibungsstatus eines Arzneimittels unter Anwendung der in Artikel 51 genannten Kriterien.

Artikel 55

Datenschutz für einer Änderung des Verschreibungsstatus zugrunde liegende Evidenz

Wurde eine Änderung des Verschreibungsstatus eines Arzneimittels aufgrund signifikanter nichtklinischer Tests oder klinischer Studien genehmigt, so nimmt die zuständige Behörde bei der Prüfung eines Antrags eines anderen Antragstellers oder Zulassungsinhabers auf Änderung des Verschreibungsstatus desselben Stoffs während eines Zeitraums von einem Jahr nach Genehmigung der ersten Änderung nicht Bezug auf die Ergebnisse dieser Tests oder Studien.

Kapitel V

Verpflichtungen und Haftung des Zulassungsinhabers

Artikel 56

Allgemeine Verpflichtungen

(1) Der Zulassungsinhaber ist für die Bereitstellung des Arzneimittels, für das ihm eine Zulassung erteilt wurde, auf dem Markt verantwortlich. Die Bestellung eines Vertreters des Zulassungsinhabers entbindet den Zulassungsinhaber nicht von seiner rechtlichen Verantwortung.

(2) Der Inhaber der Zulassung eines in einem Mitgliedstaat in Verkehr gebrachten Arzneimittels teilt der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats unter Berücksichtigung der verschiedenen zugelassenen Verabreichungsformen das Datum mit, an dem das Arzneimittel in diesem Mitgliedstaat tatsächlich in Verkehr gebracht wurde.

(3) Der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels, das in einem Mitgliedstaat in Verkehr gebracht wurde, stellt im Rahmen seiner Verantwortlichkeit eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels für Großhändler, Apotheken oder für zur Abgabe von Arzneimitteln zugelassene Personen sicher, damit der Bedarf der Patienten in dem betreffenden Mitgliedstaat gedeckt ist.

Die Regelungen zur Durchführung von Unterabsatz 1 müssen darüber hinaus im Einklang mit den Bestimmungen des Vertrags, insbesondere mit den Bestimmungen über den freien Warenverkehr und den freien Wettbewerb, durch Gründe des Schutzes der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigt sein und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.

(4) Der Zulassungsinhaber stellt auf allen Stufen der Herstellung und des Vertriebs sicher, dass die Ausgangsstoffe und Inhaltsstoffe der Arzneimittel und die Arzneimittel selbst den Anforderungen dieser Richtlinie und gegebenenfalls der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] sowie anderer Rechtsvorschriften der Union entsprechen, und überprüft, ob diese Anforderungen erfüllt sind.

(5) Bei der festen Kombination eines Arzneimittels mit einem Medizinprodukt und bei Kombinationen eines Arzneimittels mit einem anderen Produkt als einem Medizinprodukt ist der Zulassungsinhaber für das gesamte Produkt verantwortlich dafür, dass das Arzneimittel die Anforderungen dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erfüllt.

(6) Der Zulassungsinhaber muss in der Union niedergelassen sein.

(7) Ist der Zulassungsinhaber der Auffassung oder hat er Grund zu der Annahme, dass das von ihm auf dem Markt bereitgestellte Arzneimittel nicht mit der Zulassung oder dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] übereinstimmt, ergreift er unverzüglich die erforderlichen Maßnahmen zur Mängelbeseitigung, um die Konformität des Arzneimittels herzustellen bzw. um es vom Markt zu nehmen oder zurückzurufen. Der Zulassungsinhaber unterrichtet hiervon unverzüglich die zuständigen Behörden und die betroffenen Großhändler.

(8) Auf Verlangen stellt der Zulassungsinhaber den zuständigen Behörden kostenlose Proben in ausreichender Menge zur Verfügung, damit die von ihm in Verkehr gebrachten Arzneimittel kontrolliert werden können.

(9) Auf Verlangen stellt der Zulassungsinhaber der zuständigen Behörde, insbesondere zu Zwecken der Pharmakovigilanz, alle Daten im Zusammenhang mit dem Absatzvolumen des Arzneimittels sowie alle ihm vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen zur Verfügung.

Artikel 57

Pflicht zur Meldung von finanzieller Unterstützung aus öffentlichen Mitteln

(1) Der Zulassungsinhaber macht jede direkte finanzielle Unterstützung öffentlich, die er von einer Behörde oder öffentlich finanzierten Einrichtung***, von gemeinnützigen Einrichtungen bzw. Fonds oder Einrichtungen bzw. Fonds ohne Erwerbszweck, unabhängig von ihrem geografischen Standort, sowie jede indirekte finanzielle Unterstützung, die er von einer Behörde oder öffentlich finanzierten Einrichtung der Union oder der Mitgliedstaaten*** im Zusammenhang mit Tätigkeiten zur Erforschung und Entwicklung des Arzneimittels, für das eine nationale oder eine zentralisierte Zulassung erteilt wurde, erhalten hat, unabhängig davon, welche juristische Person diese Unterstützung erhalten hat. **[Abänd. 169]**

(2) Innerhalb von 30 Tagen nach Erteilung der Zulassung hat der Zulassungsinhaber:

a) eine elektronische Meldung zu erstellen, in der Folgendes aufgeführt ist:

i) die Höhe der finanziellen Unterstützung und das Datum, an dem sie erhalten wurde;

ii) die ~~Behörde oder öffentlich finanzierte~~ Einrichtung, die die unter Ziffer i genannte finanzielle Unterstützung gewährt hat; **[Abänd. 170]**

iii) die juristische Person, die die unter Ziffer i genannte Unterstützung erhalten hat;

iiia) falls zutreffend, jede unabhängige juristische Person, von der er eine Lizenz im Zusammenhang mit dem Arzneimittel erhalten oder von der er das Arzneimittel in seinen früheren Entwicklungsstadien erworben hat, und in welcher Phase des Forschungs- und Entwicklungsprozesses. Der Zulassungsinhaber nimmt in den Bericht so weit wie möglich Informationen über die Fördermittel gemäß Absatz 1 auf, die er im Zusammenhang mit dem betreffenden Arzneimittel erhalten hat. **[Abänd. 171]**

b) sicherzustellen, dass die elektronische Meldung korrekt ist und von einem unabhängigen externen Prüfer geprüft wurde;

c) die elektronische Meldung über eine eigene Internetseite öffentlich zugänglich zu machen;

d) der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder gegebenenfalls der Agentur den Link zu dieser Internetseite zu übermitteln.

(3) Für Arzneimittel, die nach dieser Richtlinie zugelassen wurden, teilt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats der Agentur rechtzeitig den Link mit.

(4) Der Zulassungsinhaber hält den Link auf dem neuesten Stand und aktualisiert die Meldung bei Bedarf jährlich.

(5) Die Mitgliedstaaten treffen geeignete Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Absätze 1, 2 und 4 von dem in ihrem Land niedergelassenen Zulassungsinhaber befolgt werden.

(6) ***Bis zum [zwölf Monate nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] erlässt*** die Kommission ~~kann~~ Durchführungsrechtsakte ~~erlassen~~, um die Grundsätze und das Format für die gemäß Absatz 2 zu übermittelnden Informationen festzulegen. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen. **[Abänd. 172]**

(6a) Die Agentur stellt auf ihrer Website Links zu den der Agentur gemäß den Absätzen 2 und 3 übermittelten Informationen zur Verfügung, gegebenenfalls nach Arzneimitteln und Mitgliedstaaten sortiert. **[Abänd. 173]**

Artikel 58

Rückverfolgbarkeit von Stoffen, die bei der Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden

(1) Der Zulassungsinhaber stellt, falls erforderlich, die Rückverfolgbarkeit eines Wirkstoffs, eines Ausgangsstoffs, eines Hilfsstoffs oder jedes anderen Stoffs sicher, der dazu bestimmt ist oder von dem erwartet werden kann, dass er in einem Arzneimittel in allen Phasen der Herstellung und des Vertriebs enthalten ist.

(2) Der Zulassungsinhaber muss in der Lage sein, jede natürliche oder juristische Person anzugeben, von der er mit einem Wirkstoff, einem Ausgangsstoff, einem Hilfsstoff oder jedem anderen Stoff beliefert wurde, der dazu bestimmt ist oder von dem erwartet werden kann, dass er in einem Arzneimittel enthalten ist.

(3) Der Zulassungsinhaber und seine Lieferanten eines Wirkstoffs, eines Ausgangsstoffs, eines Hilfsstoffs oder jedes anderen Stoffs, der bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendet wird, hat Systeme und Verfahren eingerichtet, die es ermöglichen, den zuständigen Behörden die in Absatz 2 genannten Informationen auf Verlangen zur Verfügung zu stellen.

(4) Der Zulassungsinhaber und seine Lieferanten haben Systeme und Verfahren eingerichtet, mit denen sie die anderen natürlichen oder juristischen Personen angeben können, an die die in Absatz 2 genannten Produkte geliefert wurden. Diese Informationen werden auf Verlangen der zuständigen Behörde zur Verfügung gestellt.

Artikel 58a

Verpflichtung zur Einreichung eines Antrags auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung in allen Mitgliedstaaten

(1) Der Zulassungsinhaber reicht auf Antrag eines Mitgliedstaats, in dem die Zulassung gültig ist, nach Treu und Glauben und im Rahmen seiner Verantwortlichkeit einen Antrag auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung für das Arzneimittel ein und verhandelt, falls erforderlich. Im Falle einer positiven Entscheidung, das Inverkehrbringen des Arzneimittels gemäß der Richtlinie 89/105/EWG zuzulassen, gilt die Verpflichtung gemäß Artikel 56 Absatz 3 der vorliegenden Richtlinie, eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung sicherzustellen, um den Bedarf der Patienten in diesem Mitgliedstaat zu decken. Der Antrag auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung für das Arzneimittel ist spätestens 12 Monate nach Antragstellung durch den Mitgliedstaat bzw. im Fall eines der folgenden Akteure innerhalb von 24 Monaten nach diesem Datum zu stellen:

i) KMU,

ii) Einrichtungen, die keiner Wirtschaftstätigkeit nachgehen (im Folgenden „Einrichtungen ohne Erwerbszweck"), und

iii) Unternehmen, die zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung über höchstens fünf zentralisierte Zulassungen für das betreffende Unternehmen oder – im Fall eines zu einer Gruppe gehörenden Unternehmens – für die Gruppe, zu der es gehört, seit Gründung des Unternehmens oder seit Gründung der Gruppe, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt, verfügen;

Die in Unterabsatz 1 dieses Absatzes genannten Fristen werden nach der entsprechenden Mitteilung des Zulassungsinhabers an die zuständige Behörde um sechs Monate verlängert. In solchen Fällen gibt der Zulassungsinhaber die Gründe für die Verzögerung an. Der Zulassungsinhaber teilt über das in Artikel 58b vorgesehene EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln mit, dass er die in Unterabsatz 1 des vorliegenden Absatzes genannten Verpflichtungen erfüllt hat.

(2) Für die Zwecke von Absatz 1 dieses Artikels übermitteln die Mitgliedstaaten innerhalb eines Jahres nach Erteilung der Zulassung ihren Antrag bzw. eine Mitteilung darüber, dass der Antrag zu einem späteren Zeitpunkt gestellt wird. Dies wird über das in Artikel 58b vorgesehene EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln mitgeteilt; einer Mitteilung darüber, dass ein Antrag zu einem späteren Zeitpunkt gestellt wird, ist eine Begründung beizufügen. Nach Einreichung des Antrags auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung durch den Zulassungsinhaber findet die Richtlinie 89/105/EWG Anwendung. Hat ein Mitgliedstaat die in der Richtlinie 89/105/EWG festgelegten Fristen nicht eingehalten, so gilt die in diesem Artikel festgelegte Verpflichtung des Zulassungsinhabers in diesem Mitgliedstaat als erfüllt.

(3) Abweichend von Absatz 1 kann sich der Zulassungsinhaber eines als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittels oder eines Arzneimittels für neuartige Therapien dafür entscheiden, die in Absatz 1 genannten Verpflichtungen nur in den Mitgliedstaaten zu erfüllen, in denen die betreffende Patientenpopulation ermittelt wurde.

(4) Nach einer Vereinbarung zwischen einem Mitgliedstaat und einem Zulassungsinhaber können andere Fristen als die in den Absätzen 1 und 2 genannten gelten. Ein Mitgliedstaat kann nach Stellung eines Antrags gemäß Absatz 1 beschließen, eine arzneimittelspezifische Freistellung zu gewähren, nach deren Ablauf die Verpflichtung zur Einreichung eines Antrags als in diesem Mitgliedstaat erfüllt gilt.

(5) Die Kommission erlässt gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Ergänzung dieser Richtlinie um Kriterien für die Ausnahme von Arzneimitteln von den in diesem Artikel festgelegten Verpflichtungen auf der Grundlage der Art des Arzneimittels oder seines Marktes. Die delegierten Rechtsakte schaffen Klarheit für Entwickler in Bezug auf die Anwendung von Ausnahmen und enthalten Anforderungen an die Unparteilichkeit und Transparenz bei Entscheidungen im Rahmen der in diesem Artikel genannten Durchführungsrechtsakte. Die Kommission erlässt nach Konsultation mit der Agentur im Wege von Durchführungsrechtsakten eine Liste der Arzneimittel, die von den in diesem Artikel festgelegten Verpflichtungen ausgenommen werden sollen. Bei der Aufnahme eines Arzneimittels in diese Liste werden gegebenenfalls die Umstände im Zusammenhang mit Regelungs- und Kostenerstattungsverfahren in Bezug auf bestimmte Arzneimittel oder im Zusammenhang damit, dass die Verabreichung eines Arzneimittels in den meisten Mitgliedstaaten undurchführbar ist, berücksichtigt. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen.

(6) Wird eine Zulassung vor Ablauf des in Absatz 1 genannten Zeitraums auf eine andere juristische Person übertragen, so werden die Verpflichtungen auf den neuen Zulassungsinhaber übertragen.

(7) Die Kommission richtet im Wege von Durchführungsrechtsakten einen Schlichtungsmechanismus ein, um Gespräche zwischen Antragstellern und den Mitgliedstaaten zu erleichtern, um mögliche Streitigkeiten im Zusammenhang mit dem Prozess für die Einreichung von Anträgen auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung und bezüglich der in der Richtlinie 89/105/EWG festgelegten Fristen beizulegen. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen. Im Falle anhaltender Uneinigkeit zwischen einem Antragsteller und einem Mitgliedstaat über die Erfüllung der in diesem Artikel festgelegten Verpflichtungen ist die Kommission befugt, im Anschluss an eine Stellungnahme der Agentur einen rechtsverbindlichen Beschluss zu erlassen.

(8) Durch die Bestimmungen dieses Artikels wird ein Zulassungsinhaber nicht daran gehindert, einen Antrag auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung einzureichen und ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat auf den Markt zu bringen, ohne dass ein Mitgliedstaat einen Antrag gemäß Absatz 1 gestellt hat. **[Abänd. 174]**

Artikel 58b

EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln

(1) Die Kommission richtet ein elektronisches Meldesystem für die Meldung der Einhaltung der Verpflichtungen nach Artikel 58a (im Folgenden „EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln“) ein und pflegt es. Das EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln muss mit anderen einschlägigen unionsweiten Datenregistern für Arzneimittel interoperabel sein.

(2) Der Zulassungsinhaber muss das EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln nutzen, um zu melden, dass er die in Artikel 58a genannten Verpflichtungen erfüllt. In den Mitgliedstaaten, in denen die Zulassung gültig ist, verwendet die zuständige nationale Behörde das EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln, um anzugeben, dass der Zulassungsinhaber seinen Verpflichtungen gemäß Artikel 58a nachgekommen ist.

(3) Bis zum … [drei Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] erlässt die Kommission Durchführungsrechtsakte zur Festlegung technischer und organisatorischer Anforderungen. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen.

(4) Bis zum... [fünf Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] prüft die Kommission, ob das EU-System für den Zugang zu Arzneimitteln auf andere Bereiche des Verfahrens zur Preisfestsetzung bei Arzneimitteln gemäß der Richtlinie 89/105/EWG ausgeweitet werden kann, und, erlässt gegebenenfalls Durchführungsrechtsakte zur Einrichtung dieses erweiterten Systems. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie erlassen. Anonymisierte, auf Ebene der Mitgliedstaaten zusammengefasste Daten aus dem EU-Meldesystem für den Zugang zu Arzneimitteln können für die Zwecke der Berichterstattung über den Zugang gemäß Artikel 86a veröffentlicht werden. **[Abänd. 175]**

Artikel 59

Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit pädiatrischen Indikationen

Werden Arzneimittel für eine pädiatrische Indikation nach Abschluss eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts zugelassen und wurden diese Arzneimittel vorher bereits mit anderen therapeutischen Indikationen in Verkehr gebracht, so bringt der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Jahren nach dem Datum der Zulassung der pädiatrischen Indikation das Arzneimittel mit dieser pädiatrischen Indikation in allen Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel bereits in Verkehr gebracht wurde, in Verkehr.

Diese Fristen sind in einem von der Agentur koordinierten und öffentlich zugänglichen Register anzugeben.

Artikel 60

Einstellung des Inverkehrbringens von Kinderarzneimitteln

Ist ein Arzneimittel für eine pädiatrische Indikation zugelassen und plant der Zulassungsinhaber, nachdem er in den Genuss der Vergünstigungen oder Anreize gemäß Artikel 86 dieser Richtlinie oder gemäß Artikel 93 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] gekommen ist und diese Schutzfristen abgelaufen sind, das Inverkehrbringen des Arzneimittels einzustellen, so überträgt der Zulassungsinhaber die Zulassung einem Dritten oder gestattet einem Dritten, der seine Absicht bekundet hat, das fragliche Arzneimittel weiterhin in Verkehr zu bringen, auf der Grundlage von Artikel 14 den Rückgriff auf die pharmazeutischen, nichtklinischen und klinischen Unterlagen, die in dem Dossier des Arzneimittels enthalten sind.

Der Zulassungsinhaber unterrichtet die zuständigen Behörden spätestens zwölf Monate vor der Einstellung über seine Absicht, das Inverkehrbringen des Arzneimittels einzustellen. Die zuständigen Behörden machen diesen Umstand öffentlich zugänglich.

Artikel 61

Haftung des Zulassungsinhabers

Die Zulassung berührt nicht die zivil- und strafrechtliche Haftung des Zulassungsinhabers.

Kapitel VI

Produktinformationen und Kennzeichnung

Artikel 62

Fachinformation

(1) Die Fachinformation muss die in Anhang V aufgeführten Angaben enthalten.

(2) Für Zulassungen gemäß den Artikeln 9 und 11 und spätere Änderungen solcher Zulassungen kann der die Zulassung für ein Generikum oder ein Biosimilar beantragende Antragsteller – wenn eine oder mehrere der therapeutischen Indikationen, Dosierungen, Darreichungsformen, Verabreichungswege oder sonstigen Formen der Anwendung des Arzneimittels zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Generikums oder Biosimilars noch patentrechtlich oder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat für Arzneimittel geschützt ist – beantragen, dass diese Informationen nicht in die Zulassungen aufgenommen werden.

(3) Bei allen Arzneimitteln ist ein Standardtext in die Fachinformation aufzunehmen, durch den die Angehörigen von Gesundheitsberufen ausdrücklich aufgefordert werden, vermutete Nebenwirkungen in Übereinstimmung mit dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten nationalen Meldesystem zu melden. In Übereinstimmung mit Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 2 müssen unterschiedliche Arten der Meldung einschließlich der Meldung auf elektronischem Weg zur Verfügung stehen.

Artikel 63

Allgemeine Grundsätze für die Packungsbeilage

(1) Für Arzneimittel ist eine Packungsbeilage vorgeschrieben.

(2) Die Packungsbeilage wird so formuliert und konzipiert, dass sie klar und verständlich ist, sodass die Anwender, erforderlichenfalls mithilfe von Angehörigen der Gesundheitsberufe, sachgerecht vorgehen können.

(3) Die Mitgliedstaaten können beschließen, dass die Packungsbeilage ***für einzelne Arzneimittel, Arzneimittelkategorien oder für alle Arzneimittel sowohl*** auf Papier~~,~~ ***als auch*** in elektronischem Format oder ~~auf beiden Wegen~~***nur in elektronischem Format*** zur Verfügung gestellt wird***. Im letzteren Fall wird die Entscheidung nur nach Konsultation von Patienten, Pflegepersonen und anderen einschlägigen Interessenträgern getroffen***. Ist dies in einem Mitgliedstaat nicht eigens geregelt, so wird die ***Packungsbeilage in elektronischem Format zur Verfügung gestellt und in Papierform der*** Verpackung eines Arzneimittels ~~mit einer Packungsbeilage in Papierform versehen~~***beigelegt***. Wird die Packungsbeilage nur elektronisch zur Verfügung gestellt, ist das Recht des Patienten zu garantieren, auf Anfrage unentgeltlich einen Ausdruck der Packungsbeilage zu erhalten, und es ist sicherzustellen, dass die Informationen in digitaler Form für alle Patienten leicht zugänglich ***sowie klar und verständlich geschrieben und gestaltet*** sind. **[Abänd. 176]**

(3a) Hat ein Mitgliedstaat beschlossen, dass die Packungsbeilage nur in elektronischem Format zur Verfügung zu stellen ist, so werden die Patienten auf ihr Recht auf eine gedruckte Kopie der Packungsbeilage hingewiesen. **[Abänd. 177]**

(3b) Beschließt ein Mitgliedstaat, die Packungsbeilage in elektronischem Format zur Verfügung zu stellen, so kann der Zulassungsinhaber auf freiwilliger Basis zusätzlich zur elektronischen Packungsbeilage eine Packungsbeilage in Papierform zur Verfügung stellen. **[Abänd. 178]**

(4) Abweichend von den Absätzen 1 und 2 ist keine Packungsbeilage erforderlich, wenn die nach den Artikeln 64 und 73 erforderlichen Informationen direkt auf der äußeren Umhüllung oder auf der Primärverpackung vermittelt werden.

(4a) Abweichend von Absatz 3 kann die Packungsbeilage, wenn das Arzneimittel zur Abgabe und Verabreichung durch qualifizierte Angehörige der Gesundheitsberufe und nicht zur Selbst-Verabreichung durch den Patienten bestimmt ist, nur in elektronischem Format zur Verfügung gestellt werden. **[Abänd. 179]**

~~(5) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um Absatz 3 dahin gehend zu ändern, dass die elektronische Fassung der Packungsbeilage verbindlich vorgeschrieben wird. In diesem delegierten Rechtsakt wird auch das Recht des Patienten festgelegt, auf Anfrage kostenlos einen Ausdruck der Packungsbeilage zu erhalten. Die Befugnisübertragung gilt ab dem [Amt für Veröffentlichungen: Bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie].~~ **[Abänd. 180]**

(6) ***Bis zum... [zwölf Monate nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] erlässt*** die Kommission ~~erlässt~~ gemäß dem in Artikel 214 Absatz 2 genannten Prüfverfahren Durchführungsrechtsakte zur Festlegung einheitlicher Standards für die elektronische Fassung der Packungsbeilage, die Fachinformation und die Kennzeichnung unter Berücksichtigung der verfügbaren Technologien. **[Abänd. 181]**

(6a) Nach Konsultation der Mitgliedstaaten und der einschlägigen Interessenträger stellt die Agentur ein System bereit, mit dem die elektronischen Produktinformationen aufgenommen werden können. Das System steht spätestens bis zum... [24 Monate nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] zur Verfügung. **[Abänd. 182]**

(7) Wird ***auf*** die Packungsbeilage elektronisch ~~zur Verfügung gestellt~~***zugegriffen***, so ist das Recht des Einzelnen auf Schutz der Privatsphäre ~~zu gewährleisten~~***sicherzustellen***. Technologien, die Zugang zu den Informationen gewähren, ***müssen den Schutz personenbezogener Daten im Einklang mit Verordnung (EU) 2016/679 und Richtlinie 2002/58/EG sicherstellen und*** dürfen weder die Identifizierung***, das Profiling*** oder das Tracking von Einzelpersonen ermöglichen noch zu kommerziellen Zwecken***, einschließlich Werbe- oder Marketingtätigkeiten,*** eingesetzt werden. **[Abänd. 183]**

Artikel 64

Inhalt der Packungsbeilage

(1) Die Packungsbeilage wird gemäß der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Fachinformation erstellt und muss die in Anhang VI aufgeführten Angaben enthalten.

(2) Bei allen Arzneimitteln ist ein Standardtext aufzunehmen, durch den die Patienten ausdrücklich aufgefordert werden, vermutete Nebenwirkungen ihren Ärzten, Apothekern, Angehörigen von Gesundheitsberufen oder unmittelbar über das in Artikel 106 Absatz 1 genannte nationale Meldesystem zu melden, wobei die zur Verfügung stehenden unterschiedlichen Arten der Meldung (Meldung auf elektronischem Weg, auf dem Postweg oder sonstigen Wegen) gemäß Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 2 anzugeben sind.

(3) ~~Die Packungsbeilage spiegelt die Ergebnisse der Zusammenarbeit mit~~***Nach Konsultation der*** Patienten-Zielgruppen ~~wider, mit der~~***und anderen einschlägigen Interessenträgern erlässt die Kommission Leitlinien, mit denen*** sichergestellt werden soll, dass die Packungsbeilage lesbar, klar und benutzerfreundlich ist. **[Abänd. 184]**

Artikel 65

Inhalt der Kennzeichnungsangaben

(1) Mit Ausnahme der in Artikel 66 Absätze 2 und 3 genannten Verpackungen, muss die äußere Umhüllung von Arzneimitteln oder, wenn es keine äußere Umhüllung gibt, die Primärverpackung die in Anhang IV aufgeführten Kennzeichnungsangaben enthalten.

(2) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um

a) die Liste der Kennzeichnungsangaben in Anhang IV zu ändern, um dem wissenschaftlichen Fortschritt oder den Bedürfnissen der Patienten Rechnung zu tragen;

b) Anhang IV durch die Festlegung einer reduzierten Liste verpflichtender Kennzeichnungsangaben zu ergänzen, die auf der äußeren Umhüllung von mehrsprachigen Verpackungen anzubringen sind.

Artikel 66

Kennzeichnung von Blisterverpackungen oder kleinen Primärverpackungen

(1) Andere als die in den Absätzen 2 und 3 genannten Primärverpackungen müssen die in Anhang IV genannten Angaben aufweisen ***und auf Anfrage der nationalen zuständigen Behörden die Einzelabgabe ermöglichen, insbesondere im Fall eines Engpasses oder bei erheblichen Problemen im Bereich der öffentlichen Gesundheit***. **[Abänd. 185]**

(2) Primärverpackungen in Form einer Blisterverpackung, die sich in einer äußeren Umhüllung befinden, die den Vorschriften gemäß den Artikeln 65 und 73 entspricht, müssen mindestens folgende Angaben aufweisen:

a) Name des Arzneimittels;

b) Name des Zulassungsinhabers;

c) Verfalldatum;

d) Nummer der Herstellungscharge.

(2a) Jede einzelne Dosis der Blisterverpackung enthält die folgenden Kennzeichnungsangaben:

a) den Namen des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform, und

b) einen Datenmatrix-Code, in dem die folgenden Informationen kodiert sind:

i) die Global Trading Index Number (GTIN);

ii) Verfalldatum;

iii) Nummer der Herstellungscharge. **[Abänd. 186]**

(3) Kleine Primärverpackungen, auf denen die in den Artikeln 65 und 73 genannten Angaben nicht möglich sind, müssen mindestens folgende Kennzeichnungsangaben aufweisen:

a) Name des Arzneimittels und erforderlichenfalls Verabreichungsweg;

b) Art der Verabreichung;

c) Verfalldatum;

d) Nummer der Herstellungscharge;

e) Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Einheiten.

Artikel 67

Sicherheitsmerkmale

(1) Verschreibungspflichtige Arzneimittel tragen die in Anhang IV genannten Sicherheitsmerkmale, außer sie wurden nach dem Verfahren gemäß Absatz 2 Unterabsatz 2 Buchstabe b in eine Liste aufgenommen.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel brauchen die in Anhang IV genannten Sicherheitsmerkmale nicht zu tragen, außer sie wurden nach dem Verfahren gemäß Absatz 2 Unterabsatz 2 Buchstabe b ausnahmsweise in eine Liste aufgenommen ***oder der Zulassungsinhaber hat sich freiwillig dafür entschieden, dies zu tun***. **[Abänd. 187]**

(2) Die Kommission erlässt gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Ergänzung des Anhangs IV durch Festlegung detaillierter Vorschriften für die Sicherheitsmerkmale.

In diesen delegierten Rechtsakten wird Folgendes festgelegt:

a) die Eigenschaften und technischen Spezifikationen des individuellen Erkennungsmerkmals für die Sicherheitsmerkmale nach Anhang IV, das die Überprüfung der Echtheit von Arzneimitteln und die Identifikation von Einzelpackungen ermöglicht;

b) die Listen der Arzneimittel oder Arzneimittelkategorien, die die in Anhang IV genannten Sicherheitsmerkmale im Fall verschreibungspflichtiger Arzneimittel nicht zu tragen brauchen und im Fall nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel tragen müssen;

c) die Verfahren zur Meldung an die Kommission gemäß Absatz 4 und ein schnelles Verfahren zur Bewertung und zur Entscheidung über diese Meldungen für die Zwecke der Anwendung des Buchstaben b;

d) die Modalitäten der Überprüfung der Sicherheitsmerkmale nach Anhang IV durch die Hersteller, die Großhändler, die Apotheker, die natürlichen oder juristischen Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, und die zuständigen Behörden;

e) Bestimmungen über die Einrichtung, die Verwaltung und die Zugänglichkeit des Datenspeicher- und -abrufsystems, in dem die Informationen über die Sicherheitsmerkmale bereitzuhalten sind, die die Überprüfung der Echtheit und die Identifizierung von Arzneimitteln, wie in Anhang IV vorgesehen, ermöglichen.

Die in Unterabsatz 2 Buchstabe b genannten Listen werden unter Berücksichtigung des Fälschungsrisikos im Zusammenhang mit den betreffenden Arzneimitteln oder Arzneimittelkategorien erstellt. Hierzu werden mindestens die folgenden Kriterien angewandt:

a) Preis und Absatzvolumen des Arzneimittels;

b) Anzahl und Häufigkeit der in der Vergangenheit gemeldeten Fälle von gefälschten Arzneimitteln in der Union und in Drittländern und Entwicklung der Anzahl und Häufigkeit derartiger Fälle bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt;

c) spezifische Merkmale der betreffenden Arzneimittel;

d) Schweregrad der zu behandelnden Erkrankungen;

e) sonstige mögliche Gefahren für die öffentliche Gesundheit.

Die Modalitäten nach Unterabsatz 2 Buchstabe d müssen die Überprüfung der Echtheit jeder gelieferten Packung der Arzneimittel ermöglichen, die die in Anhang IV genannten Sicherheitsmerkmale trägt, und den Umfang dieser Prüfung vorgeben. Bei der Festlegung dieser Modalitäten sind die besonderen Merkmale der Lieferketten in den Mitgliedstaaten zu berücksichtigen sowie die Notwendigkeit, sicherzustellen, dass die Auswirkung der Überprüfungsmaßnahmen auf bestimmte Akteure der Lieferketten verhältnismäßig ist.

Für die Zwecke von Unterabsatz 2 Buchstabe e sind die Kosten des Datenspeicher- und -abrufsystems von den Inhabern von Herstellungserlaubnissen für mit den Sicherheitsmerkmalen versehene Arzneimittel zu tragen.

(3) Beim Erlass der in Absatz 2 genannten delegierten Rechtsakte berücksichtigt die Kommission mindestens Folgendes:

a) den im Unionsrecht vorgesehenen Schutz personenbezogener Daten,

b) das legitime Interesse, vertrauliche Geschäftsinformationen zu schützen,

c) das Eigentum an den durch Verwendung der Sicherheitsmerkmale erzeugten Daten und deren Vertraulichkeit und

d) die Kostenwirksamkeit der Maßnahmen.

(4) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten melden der Kommission nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die nach ihrer Auffassung fälschungsgefährdet sind, und können die Kommission über Arzneimittel unterrichten, die nach ihrer Auffassung aufgrund der Kriterien gemäß Absatz 2 Unterabsatz 2 Buchstabe b nicht fälschungsgefährdet sind.

(5) Die Mitgliedstaaten können den Anwendungsbereich des in Anhang IV genannten individuellen Erkennungsmerkmals für die Zwecke der Kostenerstattung oder der Pharmakovigilanz auf jedes verschreibungspflichtige oder erstattungsfähige Arzneimittel ausdehnen.

(6) Die Mitgliedstaaten können die Informationen, die das in Absatz 2 Unterabsatz 2 Buchstabe e genannte Datenspeicher- und -abrufsystem enthält, für die Zwecke der Kostenerstattung, der Pharmakovigilanz, der Pharmako-Epidemiologie oder der Verlängerung des Datenschutzes für die Markteinführung nutzen.

(7) Die Mitgliedstaaten können die Anwendung der in Anhang IV genannten Vorrichtung gegen Manipulation für die Zwecke der Sicherheit der Patienten auf andere Arzneimittel ausdehnen.

(7a) Aus Gründen der Patientensicherheit können die Mitgliedstaaten beschließen, dass parallel eingeführte oder vertriebene Arzneimittel in eine neue äußere Umhüllung umgepackt werden müssen. **[Abänd. 188]**

Artikel 68

Kennzeichnung und Packungsbeilage für Radionuklide und Radiopharmazeutika

(1) Zusätzlich zu den Vorschriften dieses Kapitels werden die äußere Umhüllung und das Behältnis von Arzneimitteln, die Radionuklide enthalten, gemäß den Bestimmungen der Internationalen Atomenergieorganisation für den sicheren Transport radioaktiver Stoffe gekennzeichnet. Die Kennzeichnung muss ferner den Bestimmungen der Absätze 2 und 3 entsprechen.

(2) Das Zeichen auf der Abschirmung muss die Angaben gemäß Artikel 65 enthalten. Außerdem erklärt das Zeichen auf der Abschirmung die auf den Phiolen verwendete Kodierung im Klartext und gibt gegebenenfalls die Radioaktivitätsmenge pro Dosis oder pro Phiole zu einem gegebenen Zeitpunkt und Datum und die Zahl der Kapseln oder bei Flüssigkeiten die Menge in Milliliter in dem Behältnis an.

(3) Auf der Phiole sind die nachstehenden Angaben aufzuführen:

a) Name oder Codes des Arzneimittels mit der Bezeichnung oder der chemischen Formel des Radionuklids;

b) Chargennummer und Verfalldatum;

c) internationales Zeichen für Radioaktivität;

d) Name und Anschrift des Herstellers;

e) Menge der Radioaktivität gemäß Absatz 2.

(4) Die zuständige Behörde überprüft, dass der Verpackung von radioaktiven Arzneimitteln, Radionuklidgeneratoren, Radionuklidkits oder Radionuklidvorstufen eine detaillierte Packungsbeilage zur Information des Verwenders beiliegt. Der Text dieser Packungsbeilage wird im Einklang mit Artikel 64 Absatz 1 erstellt. In der Packungsbeilage werden ferner alle Vorsichtsmaßnahmen aufgeführt, die der Verwender und der Patient während der Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels zu ergreifen haben, sowie besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Transportbehälters und seines nicht verwendeten Inhalts.

Artikel 69

Besondere Informationsanforderungen an antimikrobielle Mittel

(1) Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass für Angehörige der Gesundheitsberufe Schulungsmaterial zur sachgemäßen Verwendung von Diagnoseinstrumenten, Tests oder anderen diagnostischen Verfahren betreffend gegen antimikrobielle Mittel resistente Krankheitserreger mit Informationen über die Anwendung des antimikrobiellen Mittels ~~— auch über Arzneimittelvertreter gemäß Artikel 175 Absatz 1 Buchstabe c —~~ zur Verfügung gestellt wird. ***Das Informationsmaterial muss mit der Fachinformation des Arzneimittels vereinbar sein.*** **[Abänd. 189]**

(2) Der Zulassungsinhaber fügt der Verpackung antimikrobieller Mittel ein Dokument (im Folgenden „Sensibilisierungskarte“) bei, das spezifische Informationen über das betreffende Arzneimittel enthält und dem Patienten zusätzlich zur Packungsbeilage Informationen über die Resistenzen gegen antimikrobielle Mittel sowie den umsichtigen Einsatz und die sachgerechte Entsorgung antimikrobieller Mittel bietet.

Die Mitgliedstaaten ~~können beschließen~~***stellen sicher***, dass die Sensibilisierungskarte ~~auf Papier, in elektronischem Format oder auf beiden Wegen zur Verfügung gestellt wird. Ist dies in einem Mitgliedstaat nicht eigens geregelt, so wird die~~***in der*** Verpackung eines antimikrobiellen Mittels ~~mit einer Sensibilisierungskarte in Papierform versehen~~***auf Papier oder sowohl auf Papier als auch in elektronischem Format zur Verfügung gestellt wird***. **[Abänd. 190]**

(3) Der Text der Sensibilisierungskarte wird im Einklang mit Anhang VI formuliert.

Die Mitgliedstaaten führen geeignete Entsorgungssysteme für antimikrobielle Mittel auf kommunaler Ebene ein und informieren die Öffentlichkeit über die korrekten Entsorgungsmethoden für antimikrobielle Mittel. **[Abänd. 191]**

(3a) Die Kommission kann nach Konsultation der Agentur Durchführungsrechtsakte zur Festlegung weiterer Standards für die Sensibilisierungskarte erlassen. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen. **[Abänd. 192]**

Artikel 70

Lesbarkeit

Die Packungsbeilage und die Angaben auf der Kennzeichnung gemäß diesem Kapitel müssen gut lesbar, klar verständlich und unauslöschlich sein.

Artikel 71

Zugang für Menschen mit Behinderungen

Der Name des Arzneimittels muss zusätzlich in Braille-Schrift auf der Verpackung angegeben sein. Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass die Packungsbeilage gemäß Artikel 63 auf Nachfrage von Patientenorganisationen in Formaten verfügbar ist, die für Menschen mit Behinderungen, einschließlich blinder und sehbehinderter Personen, geeignet sind.

Artikel 72

Kennzeichnungsanforderungen der Mitgliedstaaten

(1) Abweichend von Artikel 77 können die Mitgliedstaaten verlangen, dass auf bestimmte Kennzeichnungsmodalitäten zurückgegriffen wird, die es ermöglichen, Folgendes festzustellen:

a) Preis des Arzneimittels;

b) Bedingungen für die Erstattung durch die für die soziale Sicherheit zuständigen Stellen;

c) rechtlicher Status betreffend die Abgabe an den Patienten gemäß Kapitel IV;

d) Echtheit und Identifizierung des Arzneimittels nach Maßgabe von Artikel 67 Absatz 5.

(2) Bei Arzneimitteln, für die eine zentralisierte Zulassung gemäß Artikel 5 erteilt wurde, halten sich die Mitgliedstaaten bei der Anwendung dieses Artikels an die ausführlichen Leitlinien gemäß Artikel 77.

Artikel 73

Zeichen und Piktogramme

Die äußere Umhüllung***, die Primärverpackung*** und die Packungsbeilage können zur Veranschaulichung einiger der in Artikel 64 Absatz 1***, Artikel 65*** und Artikel ~~65~~**69** aufgeführten Informationen Zeichen oder Piktogramme sowie weitere mit der Fachinformation des Arzneimittels zu vereinbarende Informationen enthalten, die für den Patienten wichtig sind; nicht zulässig sind Angaben, die Werbecharakter haben können. **[Abänd. 193]**

Artikel 74

Sprachenbezogene Anforderungen

(1) Die Angaben nach den Artikeln 64 und 65 hinsichtlich der Kennzeichnung sind in einer Amtssprache bzw. in Amtssprachen des Mitgliedstaats abzufassen, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, wie von diesem Mitgliedstaat für die Zwecke dieser Richtlinie festgelegt.

(2) Absatz 1 steht dem nicht entgegen, dass diese Angaben auch in mehreren Sprachen abgefasst sein können, sofern in allen verwendeten Sprachen dieselben Angaben gemacht werden.

(3) Die Packungsbeilage ist gut lesbar in einer Amtssprache bzw. in Amtssprachen des Mitgliedstaats abzufassen, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, wie von diesem Mitgliedstaat für die Zwecke dieser Richtlinie festgelegt.

(4) Die zuständigen Behörden des ~~Mitgliedstaates~~***Mitgliedstaats*** können zudem eine vollständige oder partielle Ausnahme von der Verpflichtung gewähren, dass die Kennzeichnung und die Packungsbeilage in einer Amtssprache bzw. in Amtssprachen des Mitgliedstaats abzufassen sind, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, wie von diesem Mitgliedstaat für die Zwecke dieser Richtlinie festgelegt. ***Gewährt eine zuständige Behörde eine vollständige oder partielle Ausnahme für die sprachlichen Anforderungen, die für die Kennzeichnung und die Packungsbeilage gelten, so ist das Recht der Patienten sicherzustellen, auf Antrag kostenlos einen Ausdruck in der Amtssprache bzw. in den Amtssprachen des Mitgliedstaats zu erhalten***. **[Abänd. 194]**

Für die Zwecke mehrsprachiger Verpackungen können die Mitgliedstaaten zulassen, dass in der Kennzeichnung und der Packungsbeilage eine Amtssprache der Union verwendet wird, die in den Mitgliedstaaten, in denen die mehrsprachige Verpackung in Verkehr gebracht wird, gemeinhin verstanden wird.

Artikel 75

Ausnahmeregelungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Anforderungen an die Kennzeichnung und die Packungsbeilage

Vorbehaltlich der Maßnahmen, die sie zum Schutz der öffentlichen Gesundheit für erforderlich halten, können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten in folgenden Fällen Ausnahmen von der Verpflichtung gewähren, dass die in den Artikeln 64 und 65 vorgeschriebenen Angaben in der Kennzeichnung und der Packungsbeilage erscheinen müssen:

a) wenn das Arzneimittel nicht dazu bestimmt ist, direkt an den Patienten abgegeben zu werden;

b) wenn bei dem Arzneimittel Verfügbarkeitsprobleme bestehen;

c) wenn aufgrund der Größe der Verpackung oder der Packungsbeilage oder bei mehrsprachigen Packungen oder Packungsbeilagen Platzmangel besteht;

d) bei einer gesundheitlichen Notlage;

e) zur Erleichterung des Zugangs zu Arzneimitteln in Mitgliedstaaten.

Artikel 76

Billigung der in der Kennzeichnung und der Packungsbeilage enthaltenen Informationen

(1) Bei der Beantragung der Zulassung sind den für die Erteilung der Zulassung zuständigen Behörden ein oder mehrere Modelle der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage vorzulegen. Der zuständigen Behörde sind außerdem die Ergebnisse von Bewertungen vorzulegen, die in Zusammenarbeit mit Patienten-Zielgruppen durchgeführt wurden.

(2) Die zuständigen Behörden verweigern die Zulassung des Arzneimittels, wenn die Kennzeichnung oder die Packungsbeilage nicht mit den Vorschriften dieses Kapitels und den Angaben in der Fachinformation übereinstimmt.

(3) Jede geplante Änderung eines unter dieses Kapitel fallenden Aspekts der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage, die nicht mit der Fachinformation verknüpft ist, ist den für die Zulassung zuständigen Behörden vorzulegen. Haben die zuständigen Behörden binnen 90 Tagen nach Vorlage des Antrags keine Einwände gegen die geplante Änderung vorgebracht, so kann der Antragsteller die Änderungen vornehmen.

(4) Die Tatsache, dass die zuständige Behörde die Zulassung eines Arzneimittels nach Absatz 2 nicht verweigert oder eine Änderung der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage nach Absatz 3 nicht abgelehnt hat, hat keinen Einfluss auf die allgemeine Haftung des Herstellers und gegebenenfalls des Zulassungsinhabers.

Artikel 77

Leitlinien zu den Kennzeichnungsangaben

Die Kommission formuliert und veröffentlicht im Benehmen mit den Mitgliedstaaten und den interessierten Parteien ausführliche Angaben, die insbesondere Folgendes betreffen:

a) die Formulierung bestimmter besonderer Warnhinweise für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln;

aa) die Formulierung zur umsichtigen Verwendung und sicheren Entsorgung antimikrobieller Mittel; **[Abänd. 195]**

b) den besonderen Informationsbedarf bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln;

c) die Lesbarkeit der Angaben auf der Kennzeichnung und auf der Packungsbeilage;

d) die Methoden zur Identifizierung und zur Feststellung der Echtheit der Arzneimittel;

e) das Verzeichnis der Hilfsstoffe, die auf der Kennzeichnung von Arzneimitteln anzugeben sind, sowie die Art, in der diese Hilfsstoffe aufzuführen sind;

f) die harmonisierten Durchführungsbestimmungen zu Artikel 72.

Artikel 78

Inverkehrbringen gekennzeichneter Arzneimittel

Die Mitgliedstaaten dürfen das Inverkehrbringen von Arzneimitteln in ihrem Hoheitsgebiet nicht aus Gründen, die mit der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage zusammenhängen, untersagen oder verhindern, sofern diese mit den Vorschriften dieses Kapitels übereinstimmen.

Artikel 79

Nichteinhaltung der Anforderungen an die Kennzeichnung und die Packungsbeilage

Bei Nichteinhaltung der Vorschriften dieses Kapitels können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nach einer erfolglosen Abmahnung des betroffenen Zulassungsinhabers die Zulassung aussetzen, bis die Kennzeichnung und die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels mit den Vorschriften dieses Kapitels in Einklang gebracht worden sind.

Kapitel VII

Rechtlicher Schutz, medizinische Versorgungslücken und Vergünstigungen für Kinderarzneimittel

Artikel 80

Rechtlicher Datenschutz und Marktschutz

(1) Andere Antragsteller dürfen während des gemäß Artikel 81 festgelegten Zeitraums (im Folgenden „rechtliche Datenschutzfrist“) nicht auf die in Anhang I genannten Daten, die ursprünglich im Hinblick auf die Erteilung einer Zulassung vorgelegt wurden, für eine spätere Zulassung Bezug nehmen.

(2) Ein Arzneimittel, das Gegenstand einer späteren Zulassung gemäß Absatz 1 ist, darf während eines Zeitraums von zwei Jahren nach Ablauf der in Artikel 81 genannten einschlägigen rechtlichen Datenschutzfristen nicht in Verkehr gebracht werden.

(2a) Der in Absatz 2 dieses Artikels genannte Zeitraum wird um einen zusätzlichen Zeitraum von einem Jahr verlängert, wenn der Zulassungsinhaber während des in Artikel 81 genannten Zeitraums für den Unterlagenschutz eine Zulassung für eine zusätzliche therapeutische Indikation erhält, vorausgesetzt, der Zulassungsinhaber hat anhand unterstützender Daten einen signifikanten klinischen Nutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien nachgewiesen. Diese Verlängerung kann nur einmal gewährt werden. **[Abänd. 196]**

(3) Abweichend von Absatz 1 kann der betreffende Zulassungsinhaber dem Antragsteller einer anderen Zulassung gemäß Artikel 14 eine Bescheinigung über den Zugang zu seinen nach Anhang I vorgelegten Daten ausstellen.

(4) Abweichend von den Absätzen 1 und 2 werden in Fällen, in denen einer Partei von einer zuständigen Behörde ***eines Mitgliedstaats*** in der Union ***unter den im Unionsrecht und in internationalen Übereinkünften festgelegten Bedingungen*** eine Zwangslizenz ~~zur Bewältigung einer gesundheitlichen Notlage~~ erteilt wurde, der ~~Datenschutz~~***Unterlagenschutz*** und der Marktschutz in Bezug auf diese Partei in dem für die Zwangslizenz erforderlichen Maße und während der Laufzeit der Zwangslizenz ***in den Mitgliedstaaten, in denen die Zwangslizenz erteilt wurde,*** ausgesetzt. **[Abänd. 197]**

(4a) Der Inhaber der Zulassung des Arzneimittels, für das eine Zwangslizenz erteilt wurde, wird unverzüglich über die Entscheidung in Kenntnis gesetzt. **[Abänd. 198]**

(5) Die Datenschutzfrist gemäß Absatz 1 gilt auch in Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel nicht oder nicht mehr zugelassen ist.

Artikel 81

Rechtliche Datenschutzfristen

(1) ~~Die rechtliche Datenschutzfrist~~***Der Zeitraum für den Unterlagenschutz*** beträgt ~~sechs~~***sieben*** Jahre ***und sechs Monate*** ab dem Datum, an dem die Zulassung des Arzneimittels gemäß Artikel 6 Absatz 2 erteilt wurde. Bei Zulassungen, die zu derselben Gesamtzulassung gehören, beginnt ~~die Datenschutzfrist~~***der Zeitraum für den Unterlagenschutz*** an dem Datum, an dem die Erstzulassung in der Union erteilt wurde. **[Abänd. 199]**

(2) Vorbehaltlich einer wissenschaftlichen Beurteilung durch die jeweils zuständige Behörde wird die in Absatz 1 genannte Datenschutzfrist verlängert um:

~~a) 24 Monate, wenn der Zulassungsinhaber nachweist, dass die in Artikel 82 Absatz 1 genannten Bedingungen innerhalb von zwei Jahren, gerechnet ab dem Datum der Erteilung der Zulassung, erfüllt sind oder innerhalb von drei Jahren, gerechnet ab diesem Datum, in Bezug auf einen der folgenden Akteure erfüllt sind:~~

~~i) KMU im Sinne der Empfehlung 2003/361/EG der Kommission;~~

~~ii) Einrichtungen, die keiner Wirtschaftstätigkeit nachgehen (im Folgenden „Einrichtungen ohne Erwerbszweck"); und~~

~~iii) Unternehmen, die zum Zeitpunkt der Erteilung einer Zulassung über höchstens fünf zentralisierte Zulassungen für das betreffende Unternehmen oder – im Fall eines zu einer Gruppe gehörenden Unternehmens – für die Gruppe, zu der es gehört, seit Gründung des Unternehmens oder seit Gründung der Gruppe, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt, verfügen;~~ **[Abänd. 200]**

b) ~~sechs~~***zwölf*** Monate, wenn der Antragsteller bei Stellung des Antrags auf Erstzulassung nachweist, dass ~~das~~***mit dem*** Arzneimittel ~~eine medizinischen Versorgungslücke~~***ungedeckter medizinischer Bedarf*** gemäß Artikel 83 ~~schließt~~***gedeckt wird***; **[Abänd. 201]**

c) sechs Monate bei Arzneimitteln, die einen neuen Wirkstoff enthalten, wenn bei den klinischen Prüfungen zur Stützung des Antrags auf Erstzulassung ein relevantes und evidenzbasiertes Vergleichspräparat im Einklang mit der wissenschaftlichen Beratung der Agentur verwendet wird;

ca) sechs Monate, wenn der Zulassungsinhaber nachweist, dass ein erheblicher Teil der Forschung und Entwicklung, einschließlich präklinischer und klinischer Art, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel innerhalb der Union und zumindest teilweise in Zusammenarbeit mit öffentlichen Einrichtungen, einschließlich Universitätskliniken, Exzellenzzentren oder Bioclustern in der Union, durchgeführt wurde. **[Abänd. 202]**

~~d) zwölf Monate, wenn der Zulassungsinhaber während der Datenschutzfrist eine Zulassung für eine zusätzliche therapeutische Indikation erhält, für die der Zulassungsinhaber anhand unterstützender Daten einen signifikanten klinischen Nutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien nachgewiesen hat.~~ **[Abänd. 203]**

Im Falle einer gemäß Artikel 19 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erteilten bedingten Zulassung gilt die in Unterabsatz 1 Buchstabe b genannte Verlängerung nur, wenn für das Arzneimittel innerhalb von vier Jahren nach Erteilung der bedingten Zulassung eine Zulassung gemäß Artikel 19 Absatz 7 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erteilt wurde.

~~Die in Unterabsatz 1 Buchstabe d genannte Verlängerung kann nur einmal gewährt werden.~~ **[Abänd. 204]**

Die Kommission erlässt bis spätestens … [zwölf Monate nach dem Tag des Inkrafttretens dieser Richtlinie] gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Ergänzung dieser Richtlinie, um die in Unterabsatz 1 Buchstabe ca dieses Absatzes beschriebenen Verfahrensaspekte und Kriterien festzulegen. **[Abänd. 205]**

(3) Die Agentur legt die in Absatz 2 Buchstabe c genannten wissenschaftlichen Leitlinien zu den Kriterien für den Vorschlag eines Vergleichspräparats für eine klinische Prüfung fest und berücksichtigt dabei die Ergebnisse der Konsultation der Kommission und der Behörden oder Stellen, die an dem Konsultationsverfahren gemäß Artikel 162 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] beteiligt sind.

(3a) Der in den Absätzen 1 und 2 genannte Unterlagenschutz darf acht Jahre und sechs Monate nicht überschreiten. **[Abänd. 206]**

~~*Artikel 82*~~

~~Verlängerung der Datenschutzfrist für in Mitgliedstaaten abgegebene Arzneimittel~~

~~(1) Die Verlängerung der Datenschutzfrist gemäß Artikel 81 Absatz 2 Unterabsatz 1 Buchstabe a wird für Arzneimittel nur dann gewährt, wenn diese in einer ausreichenden Menge und in den Aufmachungen, die erforderlich sind, um den Bedarf der Patienten in den Mitgliedstaaten zu decken, in denen die Zulassung gültig ist, freigegeben und kontinuierlich in die Lieferkette eingespeist werden.~~

~~Die Verlängerung gemäß Unterabsatz 1 gilt für Arzneimittel, für die eine zentralisierte Zulassung gemäß Artikel 5 erteilt oder für die eine nationale Zulassung im dezentralisierten Verfahren gemäß Kapitel III Abschnitt 3 erteilt wurde.~~

~~(2) Um eine Verlängerung gemäß Artikel 81 Absatz 2 Unterabsatz 1 Buchstabe a zu erhalten, beantragt der Zulassungsinhaber eine Änderung der betreffenden Zulassung.~~

~~Der Antrag auf Änderung ist zwischen 34 und 36 Monate nach dem Zeitpunkt der Erteilung der Erstzulassung oder bei Akteuren gemäß Artikel 81 Absatz 2 Unterabsatz 1 Buchstabe a zwischen 46 und 48 Monate nach diesem Datum zu stellen.~~

~~Der Antrag auf Änderung muss Unterlagen aus den Mitgliedstaaten, in denen die Zulassung gültig ist, enthalten. Mit diesen Unterlagen~~

~~a) wird bestätigt, dass die in Absatz 1 genannten Bedingungen im jeweiligen Hoheitsgebiet erfüllt sind, oder~~

~~b) geht eine Freistellung von den in Absatz 1 genannten Bedingungen im jeweiligen Hoheitsgebiet für die Zwecke der Verlängerung einher.~~

~~Positive Entscheidungen gemäß den Artikeln 2 und 6 der Richtlinie 89/105/EWG des Rates [48] gelten als einer Bestätigung gemäß Unterabsatz 3 Buchstabe a gleichwertig.~~

~~(3) Um die in Absatz 2 Unterabsatz 3 genannten Unterlagen zu erhalten, stellt der Zulassungsinhaber einen Antrag bei dem betreffenden Mitgliedstaat. Innerhalb von 60 Tagen nach dem Antrag des Zulassungsinhabers stellt der Mitgliedstaat eine Bestätigung über die Erfüllung der Bedingungen oder eine mit Gründen versehene Feststellung der Nichterfüllung aus oder übermittelt alternativ eine Erklärung, dass keine Einwände gegen eine Verlängerung der Datenschutzfrist gemäß diesem Artikel bestehen.~~

~~(4) In Fällen, in denen ein Mitgliedstaat den Antrag des Zulassungsinhabers nicht innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist beantwortet hat, gilt die Erklärung, dass keine Einwände bestehen, als gegeben.~~

~~Für Arzneimittel, für die eine zentralisierte Zulassung erteilt wurde, ändert die Kommission die Zulassung gemäß Artikel 47 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004], um die Datenschutzfrist zu verlängern. Für Arzneimittel, für die eine Zulassung im dezentralisierten Verfahren erteilt wurde, ändern die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die Zulassung gemäß Artikel 92, um die Datenschutzfrist zu verlängern.~~

~~[48] Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme (ABl. L 40 vom 11.2.1989, S. 8).~~

~~(5) Die Vertreter der Mitgliedstaaten können die Kommission ersuchen, Fragen im Zusammenhang mit der praktischen Anwendung dieses Artikels in dem durch den Beschluss 75/320/EWG des Rates ([49]) eingesetzten Ausschuss (im Folgenden „Pharmazeutischer Ausschuss") zu erörtern. Die Kommission kann, falls erforderlich, Stellen, die für die Bewertung von Gesundheitstechnologien gemäß der Verordnung (EU) 2021/2282 zuständig sind, oder nationale Stellen, die für die Preisfestsetzung und Kostenerstattung zuständig sind, zur Teilnahme an den Beratungen des Pharmazeutischen Ausschusses einladen.~~

~~(6) Die Kommission kann auf der Grundlage der Erfahrungen der Mitgliedstaaten und der einschlägigen Interessenträger Durchführungsmaßnahmen zu den in diesem Artikel beschriebenen Verfahrensaspekten und zu den in Absatz 1 genannten Bedingungen erlassen. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 214 Absatz 2 genannten Verfahren angenommen.~~ **[Abänd. 207]**

Artikel 83

Arzneimittel, die eine medizinische Versorgungslücke schließen

(1) Ein Arzneimittel gilt als Arzneimittel, das eine medizinische Versorgungslücke schließt, wenn sich mindestens eine seiner therapeutischen Indikationen auf eine lebensbedrohende oder zu schwerer Invalidität führende Krankheit bezieht und die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

a) Es gibt kein Arzneimittel, das in der Union für eine solche Krankheit zugelassen ist, oder die Krankheit ist trotz in der Union für sie zugelassener Arzneimittel nach wie vor mit einer hohen Morbidität oder Mortalität verbunden;

b) die Anwendung des Arzneimittels führt für die betreffende Patientenpopulation zu einer signifikanten Verringerung der mit der Krankheit einhergehenden Morbidität oder Mortalität.

(2) Für seltene Leiden ausgewiesene Arzneimittel gemäß Artikel 67 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] gelten als Arzneimittel zur Schließung einer medizinischen Versorgungslücke.

(3) Nimmt die Agentur wissenschaftliche Leitlinien für die Anwendung dieses Artikels an, konsultiert sie die Kommission und die in Artikel 162 ***Absätze 1 und 2*** der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] ***jeweils*** genannten Behörden oder Stellen ***und Interessenträger***. **[Abänd. 208]**

Artikel 84

Datenschutz bei Drug Repurposing

(1) Für ein Arzneimittel wird in Bezug auf eine neue therapeutische Indikation, die zuvor nicht in der Union zugelassen war, eine rechtliche Datenschutzfrist von vier Jahren gewährt, sofern

a) hinsichtlich der therapeutischen Indikation geeignete nichtklinische oder klinische Studien durchgeführt wurden, die belegen, dass sie von erheblichem klinischen Nutzen ist, und

b) das Arzneimittel gemäß den Artikeln 9 bis 12 zugelassen wurde und zuvor nicht in den Genuss des Datenschutzes gekommen ist oder seit der Erteilung der Erstzulassung des betreffenden Arzneimittels 25 Jahre vergangen sind.

(2) Die in Absatz 1 genannte Datenschutzfrist kann für ein bestimmtes Arzneimittel nur einmal gewährt werden.

(3) Während der in Absatz 1 genannten Datenschutzfrist ist in der Zulassung anzugeben, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein in der Union bereits zugelassenes Arzneimittel handelt, für das eine zusätzliche therapeutische Indikation zugelassen wurde.

([49]) ~~Beschluss des Rates vom 20. Mai 1975 betreffend die Einsetzung eines Pharmazeutischen Ausschusses (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 23).~~

Artikel 85

Ausnahmeregelung hinsichtlich des Schutzes der Rechte des geistigen Eigentums

Patentrechte oder ergänzende Schutzzertifikate nach der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 – ~~OP~~***Amt für Veröffentlichungen:*** bitte Verweis durch das neue Instrument nach dessen Erlass ersetzen] gelten als nicht verletzt, wenn ~~ein Referenzarzneimittel für folgende Zwecke verwendet wird~~***erforderliche Studien, Prüfungen und andere Tätigkeiten zur Generierung von Daten zum folgenden Zweck durchgeführt werden***: **[Abänd. 209]**

~~a)~~ ~~Studien, Prüfungen und andere Tätigkeiten zur Generierung von Daten für einen Antrag auf.~~ **[Abänd. 210]**

i) ~~eine~~***Erlangung einer*** Zulassung ~~von Generika, Biosimilars, Hybridarzneimitteln oder biohybriden Arzneimitteln und~~***, auch für*** spätere Änderungen; **[Abänd. 211]**

ii) ~~eine~~***Durchführung einer*** Bewertung von Gesundheitstechnologien im Sinne der Verordnung (EU) 2021/2282; **[Abänd. 212]**

iii) ***Erlangung von Genehmigungen für*** Preisfestsetzung und Erstattung~~.~~***;*** **[Abänd. 213]**

iiia) die sich aus diesen Tätigkeiten ergebenden praktischen Anforderungen. **[Abänd. 214]**

Tätigkeiten, die ausschließlich für die unter ~~Buchstabe a~~***Unterabsatz 1*** genannten Zwecke durchgeführt werden und die***, soweit relevant,*** die Stellung eines Zulassungsantrags und das Angebot, die Herstellung, den Verkauf, die Lieferung, die Lagerung, die Einfuhr, die Anwendung und den Ankauf von patentierten Arzneimitteln oder Verfahren, auch durch Drittlieferanten und -dienstleister, umfassen ~~können~~. **[Abänd. 215]**

Diese Ausnahme erstreckt sich nicht auf das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die sich aus diesen Tätigkeiten ergeben.

Artikel 85a

Irrelevanz der Rechte des geistigen Eigentums

(1) Die Mitgliedstaaten betrachten die in Artikel 85 genannten Verfahren und Entscheidungen als Rechts- oder Verwaltungsverfahren, die als solche unabhängig von der Durchsetzung der Rechte des geistigen Eigentums sind.

(2) Der Schutz der Rechte des geistigen Eigentums ist kein triftiger Grund für die Verweigerung, Aussetzung, Verzögerung, Rücknahme oder Aufhebung von Entscheidungen nach Artikel 85.

(3) Die Absätze 1 und 2 gelten unbeschadet der Rechtsvorschriften der Union und der nationalen Rechtsvorschriften für den Schutz des geistigen Eigentums. **[Abänd. 216]**

Artikel 86

Vergünstigungen für Kinderarzneimittel

(1) Enthält ein Zulassungsantrag die Ergebnisse aller Studien, die im Einklang mit einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden, so hat der Inhaber des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats Anspruch auf eine sechsmonatige Verlängerung der in Artikel 13 Absätze 1 und 2 der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 – OP bitte Verweis durch ein neues Instrument nach dessen Erlass ersetzen] genannten Frist.

Unterabsatz 1 gilt auch, wenn die Ausführung des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts nicht zur Zulassung einer pädiatrischen Indikation führt, die Studienergebnisse jedoch in der Fachinformation und gegebenenfalls in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels wiedergegeben werden.

(2) Die Aufnahme der in Artikel 49 Absatz 2 dieser Richtlinie oder in Artikel 90 Absatz 2 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannten Erklärung in eine Zulassung dient der Anwendung von Absatz 1.

(3) Bei Anwendung der Verfahren gemäß Kapitel III Abschnitte 3 und 4 wird die sechsmonatige Verlängerung der Frist nach Absatz 1 nur dann gewährt, wenn das Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten zugelassen ist.

(4) Führt ein Antrag auf neue therapeutische Indikationen – einschließlich pädiatrischer Indikationen, neuer Darreichungsformen, neuer Stärken und neuer Verabreichungswege zugelassener Arzneimittel, die entweder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat gemäß der [Verordnung (EG) Nr. 469/2009 – OP bitte Verweis durch das neue Instrument nach dessen Erlass ersetzen] oder durch ein Patent geschützt sind, das für die Erteilung des ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt – zur Zulassung einer neuen pädiatrischen Indikation, gelten die Absätze 1, 2 und 3 nicht, wenn der Antragsteller gemäß Artikel 81 Absatz 2 Unterabsatz 1 Buchstabe d eine einjährige Verlängerung der Schutzfrist für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels mit der Begründung beantragt und erhält, dass diese neue pädiatrische Indikation einen signifikanten klinischen Nutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien mit sich bringt.

Artikel 86a

Berichterstattung über den Zugang zu Arzneimitteln

In Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten legt die Kommission Indikatoren fest, um den Zugang zu Arzneimitteln in der Union zu bewerten. Diese Indikatoren müssen evidenzbasiert und messbar sein sowie regelmäßig überprüft werden, um der sich weiterentwickelnden Gesundheitslandschaft in der Union Rechnung zu tragen.

Die Kommission veröffentlicht einen Bericht, in dem der Zugang zu Arzneimitteln und die Hindernisse bewertet werden, um den Zugang in allen Mitgliedstaaten und gemeinsam auf Unionsebene zu verbessern. Der Bericht wird veröffentlicht.

Auf der Grundlage des Berichts richtet die Kommission eine spezielle Website mit leicht zugänglichen Informationen über die Zugangsindikatoren und den Zugang zu Arzneimitteln in der Union für die breite Öffentlichkeit und einschlägige Interessenträger ein.

Der Bericht wird erstmals bis zum … [Amt für Veröffentlichungen: Bitte Datum des Endes des zweiten Jahres nach dem Inkrafttreten dieser Richtlinie einfügen] erstellt und danach alle fünf Jahre. **[Abänd. 217]**

Kapitel VIII

Maßnahmen nach der Zulassung

Artikel 87

Vorgeschriebene Studien nach der Zulassung

(1) Nach Erteilung der Zulassung kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Zulassungsinhaber die Verpflichtung auferlegen,

a) dass er eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchführt, falls Bedenken hinsichtlich der Risiken eines zugelassenen Arzneimittels bestehen. Betreffen dieselben Bedenken mehr als ein Arzneimittel, legt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats nach Konsultation des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz den betroffenen Zulassungsinhabern nahe, eine gemeinsame Umweltverträglichkeitsprüfung nach der Zulassung durchzuführen;

b) dass er eine Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung durchführt, wenn Erkenntnisse über die Krankheit oder die klinische Methodik darauf hindeuten, dass frühere Bewertungen der Wirksamkeit möglicherweise erheblich korrigiert werden müssen. Die Verpflichtung, diese Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung durchzuführen, muss auf den gemäß Artikel 88 erlassenen delegierten Rechtsakten aufbauen und den wissenschaftlichen Leitlinien gemäß Artikel 123 Rechnung tragen;

c) dass er eine Umweltverträglichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführt und Überwachungsdaten oder Informationen über die Verwendung erhebt, wenn Bedenken hinsichtlich der Risiken für die Umwelt oder die öffentliche Gesundheit, einschließlich antimikrobieller Resistenzen, durch ein zugelassenes Arzneimittel oder einen ähnlichen Wirkstoff bestehen. ***Betrifft die Umweltverträglichkeitsprüfung nach der Zulassung einen antimikrobiellen Wirkstoff, so enthält sie einschlägige und vergleichbare Daten über das Verkaufsvolumen und die Verwendung nach Arten antimikrobieller Arzneimittel. Die Agentur arbeitet mit den Mitgliedstaaten und anderen Agenturen der Union zusammen, um diese Daten zu analysieren, und veröffentlicht einen Jahresbericht. Die Agentur berücksichtigt diese Daten, wenn sie einschlägige Leitlinien und Empfehlungen annimmt.*** **[Abänd. 218]**

Betreffen dieselben Bedenken mehr als ein Arzneimittel, legt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats nach Konsultation der Agentur den betroffenen Zulassungsinhabern nahe, eine gemeinsame Umweltverträglichkeitsprüfungsstudie nach der Zulassung durchzuführen.

Die Auferlegung einer solchen Verpflichtung ist hinreichend zu begründen und erfolgt schriftlich; dabei müssen die Ziele der Studie sowie ein Zeitrahmen für ihre Vorlage und ihre Durchführung vorgegeben werden. ***Informationen über vorgeschriebene Studien nach der Zulassung sind im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht und in einer Datenbank der zuständigen Behörde zu vermerken.*** **[Abänd. 219]**

(2) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats räumt dem Zulassungsinhaber die Möglichkeit ein, innerhalb einer von ihr gesetzten Frist schriftlich zu der Auferlegung der Verpflichtung Stellung zu nehmen, wenn er dies innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der schriftlichen Mitteilung der Verpflichtung beantragt.

(3) Auf der Grundlage der schriftlichen Stellungnahme des Zulassungsinhabers zieht die zuständige Behörde des Mitgliedstaats die Verpflichtung zurück oder bestätigt sie. Bestätigt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats die Verpflichtung, so wird die Zulassung geändert und die Verpflichtung als Bedingung darin aufgenommen, und das Risikomanagementsystem wird gegebenenfalls entsprechend aktualisiert.

Artikel 88

Delegierte Rechtsakte über Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung

(1) Zur Festlegung der Situationen, in denen Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung gemäß den Artikeln 44 und 87 vorgeschrieben werden können, kann die Kommission durch delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 215 Maßnahmen erlassen, um die Bestimmungen der Artikel 44 und 87 zu ergänzen.

(2) Beim Erlass dieser delegierten Rechtsakte handelt die Kommission in Übereinstimmung mit den Bestimmungen dieser Richtlinie.

Artikel 89

Erfassung von Bedingungen im Zusammenhang mit Zulassungen

(1) Der Zulassungsinhaber nimmt alle Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedingungen gemäß den Artikeln 44, 45 und 87 in das Risikomanagementsystem auf.

(2) Die Mitgliedstaaten unterrichten die Agentur über die Zulassungen, die sie unter den Bedingungen gemäß Artikel 44 und 45 erteilt haben, sowie über alle gemäß Artikel 87 auferlegten Verpflichtungen.

Artikel 90

Aktualisierung der Zulassung im Zusammenhang mit dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt

(1) Der Zulassungsinhaber berücksichtigt, nachdem eine Zulassung gemäß Kapitel III erteilt wurde, bezüglich der im Zulassungsantrag angegebenen Herstellungs- und Kontrollverfahren den Stand von Wissenschaft und Technik und nimmt gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vor, um die Herstellung und Kontrolle des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

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

(2) Der Zulassungsinhaber teilt der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die Änderung der Angaben oder Unterlagen gemäß den Artikeln 6, 9 bis 13, 62, 41 Absatz 5 sowie Anhang I oder Anhang II nach sich ziehen könnten.

Insbesondere teilt der Zulassungsinhaber der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen mit, die ihm oder einer mit ihm vertraglich verbundenen Einheit durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, auferlegt werden, sowie alle anderen neuen Informationen, die die Bewertung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten. Zu diesen Informationen gehören sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Zulassung genannten, sondern auf alle therapeutischen Indikationen und Populationen beziehen können, sowie Angaben über eine Anwendung des Arzneimittels, die über die Bedingungen der Zulassung hinausgeht.

(3) Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass die Zulassungsbedingungen, einschließlich der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage, auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gehalten werden, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 104 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.

(4) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann den Zulassungsinhaber jederzeit auffordern, Daten vorzulegen, die belegen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin günstig ist. Der Zulassungsinhaber hat einer solchen Anforderung stets vollständig und innerhalb der gesetzten Frist nachzukommen. Der Zulassungsinhaber hat auch vollständig und innerhalb der gesetzten Frist auf jedes Ersuchen einer zuständigen Behörde betreffend die Umsetzung zuvor auferlegter Maßnahmen, einschließlich Maßnahmen zur Risikominimierung, zu reagieren.

(5) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann vom Zulassungsinhaber jederzeit die Vorlage einer Kopie der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation verlangen. Der Zulassungsinhaber muss diese Kopie spätestens sieben Tage nach Erhalt der Aufforderung vorlegen.

(6) Der Zulassungsinhaber hat auch vollständig und innerhalb der gesetzten Frist auf jedes Ersuchen einer zuständigen Behörde betreffend die Umsetzung zuvor auferlegter Maßnahmen im Zusammenhang mit Risiken für die Umwelt oder die öffentliche Gesundheit, einschließlich antimikrobieller Resistenzen, zu reagieren.

Artikel 91

Aktualisierung von Risikomanagementplänen

(1) Der Inhaber der Zulassung eines in den Artikeln 9 bzw. 11 genannten Arzneimittels legt den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten einen Risikomanagementplan und eine Kurzdarstellung dieses Plans vor, wenn die Zulassung des zugehörigen Referenzarzneimittels widerrufen wird, die Zulassung des in den Artikeln 9 bzw. 11genannten Arzneimittels jedoch aufrechterhalten wird.

Der Risikomanagementplan und die Kurzdarstellung dieses Plans sind den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 60 Tagen nach Widerruf der Zulassung des Referenzarzneimittels im Wege einer Änderung vorzulegen.

(2) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann den Inhaber der Zulassung eines in den Artikeln 9 bzw. 11 genannten Arzneimittels dazu verpflichten, einen Risikomanagementplan und eine Kurzdarstellung dieses Plans vorzulegen, wenn

a) für das Referenzarzneimittel zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung auferlegt wurden oder

b) dies aus Gründen der Pharmakovigilanz gerechtfertigt ist.

(3) In dem in Absatz 2 Buchstabe a genannten Fall wird der Risikomanagementplan mit dem Risikomanagementplan für das Referenzarzneimittel abgestimmt.

(4) Die Auferlegung der in Absatz 3 genannten Verpflichtung ist in schriftlicher Form hinreichend zu begründen und dem Zulassungsinhaber mitzuteilen, wobei die Frist für die Vorlage des Risikomanagementplans und der Kurzdarstellung dieses Plans im Wege einer Änderung anzugeben ist.

Artikel 92

Änderung einer Zulassung

(1) Ein Antrag auf Änderung einer Zulassung durch den Zulassungsinhaber ist elektronisch in den von der Agentur zur Verfügung gestellten Formaten zu stellen, es sei denn, die Änderung ist eine Aktualisierung seines Datenbankeintrags durch den Zulassungsinhaber.

(2) Änderungen werden in unterschiedliche Kategorien eingeteilt, je nach dem Grad des Risikos für die öffentliche Gesundheit und dem möglichen Umfang der Auswirkungen auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels. Diese Kategorien reichen von Änderungen der Zulassungsbedingungen mit den höchsten potenziellen Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels über Änderungen mit keinen oder geringen entsprechenden Auswirkungen bis hin zu administrativen Änderungen.

(3) Die Verfahren für die Prüfung von Anträgen auf Änderungen stehen in angemessenem Verhältnis zu dem damit verbundenen Risiko und den damit einhergehenden Auswirkungen. Diese Verfahren reichen von Verfahren, die die Umsetzung erst nach der Genehmigung auf der Grundlage einer vollständigen wissenschaftlichen Beurteilung erlauben, bis zu Verfahren, die die sofortige Umsetzung und spätere Benachrichtigung der zuständigen Behörde durch den Zulassungsinhaber erlauben. Diese Verfahren können auch die Aktualisierung seines Datenbankeintrags durch den Zulassungsinhaber umfassen. ***Sofern die Agentur dies für gerechtfertigt hält, sind beschleunigte Beurteilungsverfahren auch für Änderungen vorzusehen, die unter dem Gesichtspunkt der öffentlichen Gesundheit von großem Interesse sind.*** **[Abänd. 220]**

(4) Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, in denen sie zur Ergänzung dieser Richtlinie Folgendes festlegt:

a) die in Absatz 2 genannten Kategorien, in die Änderungen eingeteilt werden;

b) Vorschriften über die Prüfung von Anträgen auf Änderung der Zulassungsbedingungen, einschließlich Verfahren für Aktualisierungen über eine Datenbank;

c) die Bedingungen für die Einreichung eines einzigen Antrags für mehr als eine Änderung der Bedingungen bei derselben Zulassung bzw. eines einzigen Antrags für dieselbe Änderung der Bedingungen bei mehreren Zulassungen;

d) die Ausnahmen von den Änderungsverfahren, d. h. Fälle, in denen die Aktualisierung der in Anhang I genannten Informationen direkt in der Zulassung erfolgen kann;

e) die Bedingungen und Verfahren für die Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden von Drittländern oder internationalen Organisationen bei der Prüfung von Anträgen auf Änderung der Zulassungsbedingungen.

Artikel 93

Änderung einer Zulassung im dezentralisierten Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

(1) Ein Antrag des Zulassungsinhabers auf Änderung einer Zulassung, die gemäß den Bestimmungen von Kapitel III Abschnitte 3 und 4 erteilt worden ist, ist allen Mitgliedstaaten zu übermitteln, die das betreffende Arzneimittel bereits zugelassen haben. Gleiches gilt, wenn die ursprünglichen Zulassungen in getrennten Verfahren erteilt wurden.

(2) Im Falle eines der Kommission unterbreiteten Schiedsverfahrens gelten die in den Artikeln 41 und 42 festgelegten Verfahren entsprechend für die Änderungen einer Zulassung.

Artikel 94

Änderung von Zulassungen auf der Grundlage pädiatrischer Studien

(1) Auf der Grundlage einschlägiger pädiatrischer klinischer Studien, die gemäß Artikel 45 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates ([50]) eingegangen sind, können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten ***nach Konsultation des Zulassungsinhabers*** die Zulassung des betreffenden Arzneimittels entsprechend ändern und die Fachinformation sowie die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels aktualisieren. Die zuständigen Behörden tauschen Informationen über die vorgelegten Studien und gegebenenfalls über deren Auswirkungen auf betroffene Zulassungen aus. **[Abänd. 221]**

(2) Die Tätigkeiten gemäß Absatz 1 werden innerhalb von fünf Jahren nach dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach Inkrafttreten dieser Richtlinie] abgeschlossen.

(3) Wurde ein Arzneimittel nach den Bestimmungen des Kapitels III auf der Grundlage der gemäß Artikel 91 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingegangenen Informationen zugelassen, können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die Zulassung des betreffenden Arzneimittels entsprechend ändern und die Fachinformation sowie die Packungsbeilage aktualisieren.

([50]) Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).

(4) Die Mitgliedstaaten tauschen Informationen über die vorgelegten Studien und gegebenenfalls über deren Auswirkungen auf betroffene Zulassungen aus.

(5) Die Agentur koordiniert den Informationsaustausch.

Artikel 95

Verfahren zur Befassung im Interesse der Union

(1) Die Mitgliedstaaten oder die Kommission befassen in besonderen Fällen von Unionsinteresse den Ausschuss für Humanarzneimittel mit der Anwendung des Verfahrens nach den Artikeln 41 und 42, bevor sie über einen Antrag auf Zulassung, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Zulassung bzw. über jede andere Änderung der Zulassung, die für erforderlich gehalten wird, entscheiden. Die Mitgliedstaaten und die Kommission tragen allen Anträgen des Antragstellers oder des Zulassungsinhabers gebührend Rechnung.

Ergibt sich eine solche Befassung aus der Bewertung der Pharmakovigilanz-Daten eines zugelassenen Arzneimittels, ist die Angelegenheit an den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz zu verweisen, und Artikel 115 Absatz 2 kann Anwendung finden. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz gibt nach dem Verfahren des Artikels 41 eine Empfehlung ab. Die abschließende Empfehlung wird dem Ausschuss für Humanarzneimittel oder gegebenenfalls der Koordinierungsgruppe übermittelt, und es gilt das Verfahren des Artikels 115.

Ist jedoch eines der in Artikel 114 Absatz 1 aufgeführten Kriterien erfüllt, so gilt das Verfahren nach den Artikeln 114, 115 und 116.

Der betreffende Mitgliedstaat oder die Kommission geben die Frage, mit der der Ausschuss befasst werden soll, deutlich an und unterrichten den Antragsteller oder den Zulassungsinhaber.

Die Mitgliedstaaten und der Antragsteller bzw. der Zulassungsinhaber übermitteln dem Ausschuss alle verfügbaren Informationen im Hinblick auf die betreffende Angelegenheit.

(2) Betrifft die Befassung des Ausschusses eine Arzneimittelgruppe oder einen therapeutischen Bereich, kann die Agentur das Verfahren auf bestimmte spezifische Teile der Zulassung beschränken.

In diesem Fall gilt Artikel 93 nur dann für diese Arzneimittel, wenn sie unter die in dem Kapitel III Abschnitte 3 und 4 genannten Verfahren für die Zulassung fallen.

Betrifft der Anwendungsbereich eines gemäß diesem Artikel eingeleiteten Verfahrens eine Arzneimittelgruppe oder einen therapeutischen Bereich, so fallen darunter auch Arzneimittel dieser Gruppe oder dieses Bereichs, für die eine zentralisierte Zulassung gilt.

(3) Unbeschadet des Absatzes 1 kann ein Mitgliedstaat, wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit Sofortmaßnahmen geboten sind, bis zu einer endgültigen Entscheidung die Zulassung des betroffenen Arzneimittels zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens aussetzen und dessen Anwendung auf seinem Hoheitsgebiet verbieten. Er hat die Kommission, die Agentur und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am folgenden Arbeitstag über die Gründe für seine Maßnahme zu unterrichten.

(4) Betrifft der Anwendungsbereich des nach diesem Artikel eingeleiteten Verfahrens, der gemäß Absatz 2 festgelegt wird, Arzneimittel, für die eine zentralisierte Zulassung gilt, kann die Kommission, wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit Sofortmaßnahmen geboten sind, bis zu einer endgültigen Entscheidung die Zulassung der betroffenen Arzneimittel zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens aussetzen und deren Anwendung verbieten. Die Kommission hat die Agentur und die Mitgliedstaaten spätestens am folgenden Arbeitstag über die Gründe für ihre Maßnahme zu unterrichten.

Kapitel IX

Pharmakovigilanz

Abschnitt 1

Allgemeine Bestimmungen

Artikel 96

Pharmakovigilanz-System der Mitgliedstaaten

(1) ***Die Mitgliedstaaten betreiben ein Pharmakovigilanz-System,*** um ihren Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen und an Pharmakovigilanz-Tätigkeiten der Union teilzunehmen, ~~betreiben die Mitgliedstaaten ein Pharmakovigilanz-System~~***einschließlich der Pharmakovigilanz, die über langfristige Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsstudien an Kindern nach der Zulassung ermittelt wurde, wobei gegebenenfalls auch Daten im Zusammenhang mit einer Anwendung des Arzneimittels außerhalb der Zulassung („off-label use“) zu berücksichtigen sind***. **[Abänd. 222]**

Das Pharmakovigilanz-System dient dazu, Informationen über die Risiken von Arzneimitteln für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit zusammenzutragen. Diese Informationen betreffen insbesondere Nebenwirkungen beim Menschen, die bei zulassungsgemäßer Anwendung des Arzneimittels sowie bei einer Anwendung, die über die Bedingungen der Zulassung hinausgeht, entstehen, und Nebenwirkungen in Verbindung mit beruflicher Exposition gegenüber dem Arzneimittel.

(2) Die Mitgliedstaaten müssen anhand des Pharmakovigilanz-Systems gemäß Absatz 1 sämtliche Informationen wissenschaftlich auswerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung prüfen und gegebenenfalls Regulierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Zulassung treffen. Sie führen regelmäßige Audits ihrer Pharmakovigilanz-Systeme durch und ergreifen erforderlichenfalls Korrekturmaßnahmen.

(3) Jeder Mitgliedstaat benennt eine für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Aufgaben zuständige Behörde.

(4) Die Kommission kann die Mitgliedstaaten dazu auffordern, unter der Koordination der Agentur an der internationalen Harmonisierung und Normung technischer Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz teilzunehmen.

Artikel 97

Zuständigkeiten der Mitgliedstaaten für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten

(1) Die Mitgliedstaaten

a) treffen alle geeigneten Maßnahmen, damit Patienten sowie Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Gesundheitsberufe vermutete Nebenwirkungen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats melden; bei der Erfüllung dieser Aufgaben können gegebenenfalls Verbraucherverbände, Patientenorganisationen und Berufsverbände der Angehörigen von Gesundheitsberufen beteiligt werden;

b) erleichtern Meldungen von Patienten, indem sie neben dem internetbasierten Meldeformat auch andere Meldeformate zur Verfügung stellen;

c) treffen alle geeigneten Maßnahmen, um genaue und überprüfbare Daten für die wissenschaftliche Auswertung von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen zu gewinnen;

d) stellen sicher, dass wichtige Informationen über Bedenken aus dem Bereich der Pharmakovigilanz, die die Anwendung eines Arzneimittels betreffen, der Öffentlichkeit zeitnah zur Verfügung stehen, indem sie auf dem Internetportal und erforderlichenfalls auch auf andere Weise veröffentlicht werden;

e) stellen durch Anwendung von Methoden zur Informationssammlung und erforderlichenfalls durch Nachverfolgung von Meldungen vermuteter Nebenwirkungen sicher, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, um sämtliche biologischen Arzneimittel, die in ihrem Hoheitsgebiet verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und über deren vermutete Nebenwirkungen Berichte vorliegen, klar zu identifizieren, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden sollten.

ea) erleichtern den Schutz der Patienten vor unerwünschten Ereignissen durch die Entwicklung und Umsetzung von Plänen für die sichere Verabreichung und Handhabung von Arzneimitteln, die den Einsatz digitaler Systeme für die Arzneimittelsicherheit in Krankenhäusern und in der ambulanten Pflege umfassen können. **[Abänd. 223]**

(2) Für die Zwecke von Absatz 1 Buchstaben a und e können die Mitgliedstaaten Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe bestimmte Pflichten auferlegen.

Artikel 98

Übertragung von Pharmakovigilanz-Aufgaben durch die Mitgliedstaaten

(1) Ein Mitgliedstaat kann alle ihm im Rahmen dieses Kapitels zufallenden Aufgaben einem anderen Mitgliedstaat übertragen, falls dieser dem schriftlich zustimmt. Ein Mitgliedstaat darf nicht mehr als einen anderen Mitgliedstaat vertreten.

(2) Der die Aufgaben übertragende Mitgliedstaat unterrichtet die Kommission, die Agentur und alle anderen Mitgliedstaaten schriftlich über die Übertragung. Der übertragende Mitgliedstaat und die Agentur nachen diese Informationen öffentlich zugänglich.

Artikel 99

Pharmakovigilanz-System des Zulassungsinhabers

(1) Um ihren Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen, betreiben die Zulassungsinhaber ein Pharmakovigilanz-System, das dem in Artikel 96 Absatz 1 genannten Pharmakovigilanz-Systems des betreffenden Mitgliedstaats entspricht.

(2) Die Zulassungsinhaber sind verpflichtet, anhand des in Artikel 96 Absatz 1 genannten Pharmakovigilanz-Systems sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

(3) Die Zulassungsinhaber unterziehen ihr Pharmakovigilanz-System regelmäßigen Audits. Sie vermerken die wichtigsten Ergebnisse der Audits in ihrer Pharmakovigilanz-Stammdokumentation und stellen nach Maßgabe der Auditergebnisse sicher, dass ein geeigneter Aktionsplan zur Mängelbeseitigung ausgearbeitet und befolgt wird. Wenn die Maßnahmen zur Mängelbeseitigung vollständig durchgeführt sind, kann der Vermerk gelöscht werden.

(4) Im Rahmen ihres Pharmakovigilanz-Systems gewährleisten die Zulassungsinhaber Folgendes:

a) sie verfügen ständig und kontinuierlich über eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person;

b) wie führen eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation und stellen diese auf Anfrage einer zuständigen Behörde zur Verfügung;

c) sie betreiben ein Risikomanagementsystem für jedes einzelne Arzneimittel;

d) wie überwachen die Ergebnisse der Maßnahmen zur Risikominimierung, die Teil des Risikomanagementplans gemäß Artikel 21 sind oder die als Bedingungen für die Zulassung gemäß den Artikeln 44 und 45 festgelegt sind, sowie alle gemäß Artikel 87 auferlegten Verpflichtungen;

e) sie nehmen Aktualisierungen des Risikomanagementsystems vor und überwachen Pharmakovigilanz-Daten, um zu ermitteln, ob es neue Risiken gibt, sich bestehende Risiken verändert haben oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

(5) Die in Absatz 4 Buchstabe a genannte qualifizierte Person muss in der Union ansässig und tätig sein und ist für die Einrichtung und die Führung des Pharmakovigilanz-Systems verantwortlich. Der Zulassungsinhaber übermittelt der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats und der Agentur den Namen und die Kontaktangaben der qualifizierten Person.

(6) Der Zulassungsinhaber benennt auf Ersuchen der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats eine Kontaktperson für Pharmakovigilanz-Fragen in diesem Mitgliedstaat, die der in Absatz 4 Buchstabe a genannten qualifizierten Person Bericht erstattet.

Artikel 100

Risikomanagementsystem

(1) Abweichend von Artikel 99 Absatz 4 Buchstabe c sind die Inhaber von Zulassungen, die vor dem 21. Juli 2012 erteilt wurden, nicht verpflichtet, ein Risikomanagementsystem für jedes Arzneimittel zu betreiben.

(2) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaates kann dem Inhaber einer nationalen Zulassung die Verpflichtung auferlegen, ein Risikomanagementsystem gemäß Artikel 99 Absatz 4 Buchstabe c zu betreiben, wenn Bedenken bestehen, dass die Risiken das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines zugelassenen Arzneimittels verändern können. Zu diesem Zweck verpflichtet die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats den Zulassungsinhaber auch, einen Risikomanagementplan für das Risikomanagementsystem vorzulegen, das er für das betreffende Arzneimittel einzuführen beabsichtigt.

(3) Die in Absatz 2 genannte Verpflichtung ist hinreichend zu begründen, erfolgt schriftlich und gibt einen Zeitrahmen für die Vorlage der detaillierten Beschreibung des Risikomanagementplans vor.

(4) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats räumt dem Zulassungsinhaber die Möglichkeit ein, innerhalb einer von ihr gesetzten Frist schriftlich zu der Auferlegung der Verpflichtung Stellung zu nehmen, wenn er dies innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der schriftlichen Mitteilung der Verpflichtung beantragt.

(5) Auf der Grundlage der schriftlichen Stellungnahme des Zulassungsinhabers zieht die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats die Verpflichtung zurück oder bestätigt sie. Bestätigt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats die Verpflichtung, so wird die Zulassung entsprechend geändert, und es werden die Maßnahmen im Rahmen des Risikomanagementsystems als Zulassungsbedingungen gemäß Artikel 44 Buchstabe a darin aufgenommen.

Artikel 101

Mittel für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten

(1) Die Verwaltung der Mittel für die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, dem Betrieb der Kommunikationsnetze und der Marktüberwachung wird ständig von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten kontrolliert, damit ihre Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Pharmakovigilanz-Tätigkeiten gewährleistet ist.

(2) Absatz 1 hindert die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nicht daran, von den Zulassungsinhabern für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten Gebühren zu erheben, unter der Bedingung, dass die Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Pharmakovigilanz-Tätigkeiten strikt gewahrt wird.

Abschnitt 2

Transparenz und Mitteilungen

Artikel 102

Nationales Internetportal

(1) Jeder Mitgliedstaat erstellt und pflegt ein nationales Internetportal für Arzneimittel, das mit dem nach Artikel 104 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel verlinkt wird. Über die nationalen Internetportale für Arzneimittel veröffentlichen die Mitgliedstaaten mindestens Folgendes:

a) öffentliche Beurteilungsberichte, ergänzt durch eine Zusammenfassung;

b) Fachinformationen und Packungsbeilagen;

ba) das Ergebnis der ERA gemäß Artikel 22 Absatz 7a und Artikel 29 Absatz 4a, einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Daten; **[Abänd. 224]**

c) Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen für Arzneimittel, für die eine nationale Zulassung gemäß Kapitel III gilt;

d) Informationen über die unterschiedlichen Wege für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen von Arzneimitteln an die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten, einschließlich der in Artikel 102 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannten Online-Musterformulare.

da) gegebenenfalls Informationen über antimikrobielle Mittel gemäß Artikel 17 Absatz 2 und Artikel 29 Absatz 4a; **[Abänd. 225]**

db) gegebenenfalls die Sensibilisierungskarte mit Informationen über antimikrobielle Resistenzen und die angemessene Verwendung und Entsorgung antimikrobieller Mittel; **[Abänd. 226]**

dc) regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte; **[Abänd. 227]**

dd) Informationen über die Engpasssituation bei Arzneimitteln gemäß Artikel 121 Absatz 1 Buchstabe b der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004]. **[Abänd. 228]**

(2) Die in Absatz 2 Buchstabe c genannten Zusammenfassungen enthalten gegebenenfalls eine Beschreibung zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung.

Artikel 103

Veröffentlichung von Beurteilungen

Die Agentur macht die endgültigen Beurteilungsergebnisse, Empfehlungen, Gutachten und Beschlüsse gemäß den Artikeln 107 bis 116 über das europäische Internetportal für Arzneimittel öffentlich zugänglich.

Artikel 104

Öffentliche Mitteilungen

(1) Sobald der Zulassungsinhaber beabsichtigt, eine öffentliche Mitteilung betreffend Informationen über Pharmakovigilanz-Bedenken bezogen auf die Anwendung eines Arzneimittels zu machen, setzt er die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission davon in Kenntnis, und zwar gleichzeitig mit oder vor der öffentlichen Mitteilung.

(2) Der Zulassungsinhaber sorgt dafür, dass Informationen für die Öffentlichkeit in objektiver und nicht irreführender Weise dargelegt werden.

(3) Die Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informieren sich gegenseitig mindestens 24 Stunden vor einer öffentlichen Mitteilung betreffend Pharmakovigilanz-Bedenken, es sei denn, zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind dringende öffentliche Mitteilungen erforderlich.

(4) Bei Wirkstoffen von Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen worden sind, ist die Agentur für die Koordinierung der Sicherheitsmitteilungen zwischen den verschiedenen zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zuständig und stellt Zeitpläne für die Veröffentlichung der Informationen auf.

(5) Unter der Koordinierung der Agentur bemühen sich die Mitgliedstaaten in angemessener Weise darum, sich auf eine gemeinsame Mitteilung zur Sicherheit des betreffenden Arzneimittels und Zeitpläne für deren Verbreitung zu einigen. Auf Ersuchen der Agentur berät der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in Fragen solcher Sicherheitsmitteilungen.

(6) Machen die Agentur oder die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten in den Absätzen 2 und 3 genannte Informationen öffentlich zugänglich, so werden alle personenbezogenen Daten oder vertraulichen Geschäftsinformationen gestrichen, es sein denn, ihre Offenlegung ist für den Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich.

Abschnitt 3

Erfassung und Meldung vermuteter Nebenwirkungen

Artikel 105

Erfassung und Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch den Zulassungsinhaber

(1) Die Zulassungsinhaber erfassen alle vermuteten Nebenwirkungen in der Union oder in Drittländern, die ihnen zur Kenntnis gebracht werden, unabhängig davon, ob diese spontan von Patienten oder von Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldet werden oder im Rahmen von Studien nach der Zulassung auftreten, wobei auch Daten im Zusammenhang mit einer Anwendung des Arzneimittels außerhalb der Zulassung („off-label use“) zu berücksichtigen sind.

Die Zulassungsinhaber sorgen dafür, dass diese Meldungen an einer zentralen Stelle in der Union verfügbar sind.

Abweichend von Unterabsatz 1 werden vermutete Nebenwirkungen, die im Verlauf klinischer Prüfungen auftreten, gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erfasst und gemeldet.

(2) Die Zulassungsinhaber dürfen die Prüfung elektronischer oder auf andere geeignete Art und Weise übermittelter Meldungen von Patienten***, Betreuern oder anderen betroffenen Personen, wie Familienangehörigen,*** oder Angehörigen der Gesundheitsberufe über vermutete Nebenwirkungen nicht verweigern. **[Abänd. 229]**

(3) Die Zulassungsinhaber übermitteln Informationen über sämtliche schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen, die in der Union oder in Drittländern eintreten, innerhalb von 15 Tagen nach dem Tag, an dem der betroffene Zulassungsinhaber von dem Ereignis Kenntnis erlangt hat, elektronisch an die Datenbank und das EDV-Netz gemäß Artikel 101 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] (im Folgenden „EudraVigilance-Datenbank").

Die Zulassungsinhaber übermitteln Informationen über sämtliche vermuteten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in der Union eintreten, innerhalb von 90 Tagen nach dem Tag, an dem der betroffene Zulassungsinhaber von dem Ereignis Kenntnis erlangt hat, elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Bei Arzneimitteln mit Wirkstoffen, auf die sich die Liste von Veröffentlichungen bezieht, die die Agentur gemäß Artikel 105 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] überwacht, brauchen Zulassungsinhaber die in den angeführten Veröffentlichungen verzeichneten vermuteten Nebenwirkungen nicht an die EudraVigilance-Datenbank zu übermitteln, sie müssen jedoch die anderweitige medizinische Fachliteratur überwachen und alle darin erfassten vermuteten Nebenwirkungen melden.

(4) Die Zulassungsinhaber führen Verfahren ein, durch die sie genaue und überprüfbare Daten für die wissenschaftliche Auswertung von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen gewinnen. Außerdem erfassen sie Informationen im Rahmen der Nachverfolgung zu diesen Meldungen und pflegen die aktualisierten Informationen in die EudraVigilance-Datenbank ein.

(5) Die Zulassungsinhaber arbeiten mit der Agentur und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten im Hinblick auf die Entdeckung von Mehrfacherfassungen von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen zusammen.

(6) Dieser Artikel gilt entsprechend für Unternehmen, die Arzneimittel liefern, die gemäß Artikel 3 Absatz 1 oder 2 angewendet werden.

Artikel 106

Erfassung und Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch die Mitgliedstaaten

(1) Jeder Mitgliedstaat erfasst alle vermuteten Nebenwirkungen in seinem Hoheitsgebiet, die ihm von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder von Patienten zur Kenntnis gebracht werden. Dies schließt alle zugelassenen Arzneimittel sowie Arzneimittel ein, die gemäß Artikel 3 Absatz 1 oder 2 angewendet werden. Die Mitgliedstaaten beteiligen gegebenenfalls Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe an der Nachverfolgung aller erhaltenen Meldungen, um den Verpflichtungen nach Artikel 97 Absatz 1 Buchstaben c und e nachzukommen***, und wirken darauf hin, diejenigen Interessenträger, die einen Verdachtsfall von Arzneimittelnebenwirkungen gemeldet haben, direkt über die im Zusammenhang mit der Sicherheit des Arzneimittels getroffenen Entscheidungen zu informieren***. **[Abänd. 230]**

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass solche Meldungen über die nationalen Internetportale für Arzneimittel oder auf andere Art und Weise erfolgen können.

(2) Im Fall der von einem Zulassungsinhaber übermittelten Meldungen können die Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die vermuteten Nebenwirkungen aufgetreten sind, den Zulassungsinhaber an der Nachverfolgung der Meldungen beteiligen.

(3) Die Mitgliedstaaten arbeiten mit der Agentur und den Zulassungsinhabern im Hinblick auf die Entdeckung von Mehrfacherfassungen von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen zusammen.

(4) Die Mitgliedstaaten übermitteln die in Absatz 1 genannten Meldungen über schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen innerhalb von 15 Tagen nach ihrem Eingang elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Die Mitgliedstaaten übermitteln die in Absatz 1 genannten Meldungen über nicht schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen innerhalb von 90 Tagen nach ihrem Eingang elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Die Zulassungsinhaber haben über die EudraVigilance-Datenbank Zugang zu den in diesem Absatz genannten Meldungen.

(5) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die bei ihnen eingegangenen Meldungen über vermutete Nebenwirkungen infolge eines Fehlers***, einschließlich*** bei der Anwendung***, Verabreichung und Abgabe*** eines Arzneimittels***, durch Angehörige der Gesundheitsberufe*** in die EudraVigilance-Datenbank eingegeben werden und allen in dem betroffenen Mitgliedstaat für die Patientensicherheit zuständigen Behörden, Stellen, Organisationen oder Institutionen zugänglich gemacht werden. Sie sorgen außerdem dafür, dass ihre für Arzneimittel zuständigen Behörden über alle vermuteten Nebenwirkungen in Kenntnis gesetzt werden, die einer ihrer sonstigen Behörden gemeldet werden. Diese Meldungen sind in den in Artikel 102 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannten Formularen angemessen zu identifizieren. **[Abänd. 231]**

(5a) Berichte über Nebenwirkungen, die sich aus einer unsachgemäßen Verabreichung oder Abgabe eines Arzneimittels ergeben, müssen in der EudraVigilance-Datenbank verfügbar sein und in die regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte aufgenommen werden. Gegebenenfalls ergreifen die Mitgliedstaaten nach Konsultation der Angehörigen der Gesundheitsberufe und anderer einschlägiger Interessenträger Korrekturmaßnahmen, um hohe Standards für die Arzneimittelsicherheit im Gesundheitswesen zu erreichen. **[Abänd. 232]**

(6) Die Mitgliedstaaten erlegen den Zulassungsinhabern keine zusätzlichen Verpflichtungen über die Meldung vermuteter Nebenwirkungen auf, sofern dies nicht aufgrund von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten gerechtfertigt ist.

Abschnitt 4

Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln

Artikel 107

Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln

(1) Die Zulassungsinhaber übermitteln der Agentur regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die Folgendes enthalten:

a) Zusammenfassungen von Daten, die für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels von Interesse sind, einschließlich der Ergebnisse aller Studien, die mögliche Auswirkungen auf die Zulassung haben;

b) eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels;

c) alle Daten im Zusammenhang mit dem Absatzvolumen des Arzneimittels sowie alle ihnen vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen, einschließlich einer Schätzung der Population, die das Arzneimittel anwendet.

In Bezug auf die gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe c bereitgestellten Daten wird unterschieden zwischen dem Absatz und den Mengen, die innerhalb und außerhalb der Union erzielt wurden.

(2) Die unter Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe b erwähnte Bewertung beruht auf sämtlichen verfügbaren Daten, darunter auch auf Daten aus klinischen Prüfungen für therapeutische Indikationen und Populationen, die nicht der Zulassung entsprechen.

Die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte sind elektronisch einzureichen.

(3) Die Agentur stellt die in Absatz 1 genannten Berichte in dem in Artikel 103 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannten Datenarchiv den zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedstaaten, den Mitgliedern des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, dem Ausschuss für Humanarzneimittel und der Koordinierungsgruppe zur Verfügung.

(3a) Die Agentur oder gegebenenfalls die zuständigen nationalen Behörden machen die in Absatz 1 Buchstaben a und b genannten Berichte öffentlich zugänglich. **[Abänd. 233]**

(4) Abweichend von Absatz 1 sind die Zulassungsinhaber eines in den Artikeln 9 oder 13 genannten Arzneimittels sowie die Inhaber von Registrierungen von in den Artikeln 126 oder 134 Absatz 1 genannten Arzneimitteln nur in folgenden Fällen verpflichtet, der zuständigen Behörde regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für solche Arzneimittel vorzulegen:

a) wenn eine solche Verpflichtung gemäß den Artikeln 44 oder 45 Bedingung für die Erteilung der Zulassung ist oder

b) wenn sie von einer zuständigen Behörde angefordert werden wegen Bedenken im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz-Daten oder aufgrund des Fehlens regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte für einen Wirkstoff nach Erteilung der Zulassung.

Die Bewertungsberichte zu den in Unterabsatz 1 genannten regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten werden von der zuständigen Behörde dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz übermittelt, der prüft, ob ein einheitlicher Bewertungsbericht für alle Zulassungen von Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff enthalten, erforderlich ist, und der die Koordinierungsgruppe oder den Ausschuss für Humanarzneimittel entsprechend zu unterrichten hat, damit die in Artikel 108 Absatz 4 und Artikel 110 vorgesehenen Verfahren Anwendung finden.

Artikel 108

Vorlagehäufigkeit regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte

(1) In der Zulassung wird angegeben, in welcher Häufigkeit die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen sind.

Entsprechend der angegebenen Häufigkeit wird der Termin für die Vorlage ab dem Datum der Erteilung der Zulassung berechnet.

(2) Inhaber von Zulassungen, die vor dem 21. Juli 2012 erteilt wurden und für die die Vorlagehäufigkeit und -termine für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte nicht als Bedingung für die Zulassung festgelegt sind, legen ihre regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß Unterabsatz 2 vor, bis in der Zulassung oder gemäß den Absätzen 4, 5 und 6 eine andere Häufigkeit oder andere Vorlagetermine festgelegt werden.

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte werden den zuständigen Behörden unverzüglich auf deren Ersuchen vorgelegt:

a) wenn ein Arzneimittel noch nicht in Verkehr gebracht worden ist: mindestens alle sechs Monate nach der Zulassung und bis zum Inverkehrbringen;

b) wenn ein Arzneimittel in Verkehr gebracht worden ist: mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach dem ersten Inverkehrbringen, einmal jährlich in den folgenden zwei Jahren und danach im Abstand von drei Jahren.

(3) Absatz 2 gilt auch für die Arzneimittel, die nur in einem Mitgliedstaat zugelassen worden sind und die nicht unter Absatz 4 fallen.

(4) Bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Kombination von Wirkstoffen enthalten, aber verschiedenen Zulassungen unterliegen, können die Häufigkeit und die Termine für die Vorlage der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß den Absätzen 1 und 2 so geändert und harmonisiert werden, dass eine einzige Bewertung im Rahmen der Arbeitsteilung bei einem regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht ermöglicht wird und ein in der Union festgelegter Stichtag vorgesehen wird, ab dem die Vorlagetermine zu berechnen sind.

Folgende Gremien können nach Konsultation des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine harmonisierte Häufigkeit für die Vorlage der Berichte und einen in der Union festgelegter Stichtag bestimmen:

a) der Ausschuss für Humanarzneimittel, wenn mindestens eine der Zulassungen der Arzneimittel mit dem betreffenden Wirkstoff im zentralisierten Verfahren nach Artikel 3 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erteilt wurde;

b) die Koordinierungsgruppe, wenn es sich um andere als die unter Buchstabe a genannten Fälle handelt.

Die gemäß den Unterabsätzen 1 und 2 festgelegte harmonisierte Häufigkeit für die Vorlage der Berichte ist von der Agentur öffentlich bekannt zu geben. Dementsprechend müssen die Zulassungsinhaber einen Antrag auf eine Änderung der Zulassung stellen.

(5) Im Sinne von Absatz 4 gilt als in der Union festgelegter Stichtag für Arzneimittel, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Kombination von Wirkstoffen enthalten, eines der folgenden Daten:

a) das Datum der Erteilung der erstmaligen Zulassung für ein Arzneimittel, das diesen Wirkstoff oder diese Kombination von Wirkstoffen enthält, in der Union;

b) falls das unter Buchstabe a genannte Datum nicht ermittelt werden kann, das früheste bekannte Datum der Erteilung einer Zulassung für ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff oder dieser Kombination von Wirkstoffen.

(6) Die Zulassungsinhaber können aus folgenden Gründen beim Ausschuss für Humanarzneimittel oder bei der Koordinierungsgruppe beantragen, dass die Stichtage der Union festgelegt oder die Vorlagehäufigkeit regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte geändert werden:

a) aus Gründen der öffentlichen Gesundheit;

b) zur Vermeidung von Mehrfachbeurteilungen;

c) im Hinblick auf eine internationale Harmonisierung.

Solche Anträge sind schriftlich zu stellen und hinreichend zu begründen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel oder die Koordinierungsgruppe gibt nach Konsultation mit dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz solchen Anträgen entweder statt oder lehnt sie ab. Jede Änderung der Stichtage oder der Vorlagehäufigkeit für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte ist von der Agentur öffentlich bekanntzugeben. Dementsprechend müssen die Zulassungsinhaber einen Antrag auf Änderung der Zulassung stellen.

(7) Die Agentur veröffentlicht über das europäische Internetportal für Arzneimittel eine Liste der Stichtage und die Vorlagehäufigkeit der Union für regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

Etwaige Änderungen des in der Zulassung angegebenen Stichtags und der Vorlagehäufigkeit von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten aufgrund der Anwendung der Absätze 4, 5 und 6 treten vier Monate nach der im ersten Unterabsatz genannten Veröffentlichung in Kraft.

Artikel 109

Bewertung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

Die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats bewerten die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte dahin gehend, ob es neue oder geänderte Risiken gibt oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Artikel 110

Einheitliche Bewertung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

(1) Eine einheitliche Bewertung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte erfolgt bei Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, und in den Fällen gemäß Artikel 108 Absätze 4, 5 und 6 bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Kombination von Wirkstoffen enthalten und für die ein Stichtag und eine Vorlagehäufigkeit der Union für die Unbedenklichkeitsberichte festgelegt worden sind.

Die einheitliche Bewertung erfolgt entweder

a) durch einen von der Koordinierungsgruppe benannten Mitgliedstaat, wenn keine der Zulassungen im zentralisierten Verfahren nach Artikel 3 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erteilt worden ist, oder

b) durch einen vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ernannten Berichterstatter, wenn mindestens eine der Zulassungen im zentralisierten Verfahren nach Artikel 3 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erteilt worden ist.

Bei der Auswahl des Mitgliedstaats nach Unterabsatz 2 Buchstabe a berücksichtigt die Koordinierungsgruppe, ob ein Mitgliedstaat als Referenzmitgliedstaat nach Kapitel III Abschnitte 3 und 4 fungiert.

(2) Der betreffende Mitgliedstaat oder Berichterstatter erstellt innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts einen Bewertungsbericht, den er der Agentur und den betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt. Die Agentur leitet den Bericht an den Zulassungsinhaber weiter.

Die Mitgliedstaaten und der Zulassungsinhaber können innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Bewertungsberichts gegenüber der Agentur und dem Berichterstatter oder dem Mitgliedstaat dazu Stellung nehmen.

(3) Nach Erhalt der in Absatz 2 genannten Stellungnahme aktualisiert der Berichterstatter oder der Mitgliedstaat den Bewertungsbericht binnen 15 Tagen unter Berücksichtigung der vorliegenden Stellungnahmen und leitet ihn an den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz weiter. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz verabschiedet den Bewertungsbericht auf seiner nächsten Sitzung mit weiteren Änderungen oder ohne weitere Änderungen und gibt eine Empfehlung ab. Die Empfehlung nennt jeden abweichenden Standpunkt zusammen mit seiner jeweiligen Begründung. Die Agentur nimmt den angenommenen Bewertungsbericht und die Empfehlung in das gemäß Artikel 103 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingerichtete Datenarchiv auf und leitet beides an den Zulassungsinhaber weiter.

Artikel 111

Regulierungsmaßnahmen im Hinblick auf die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

Nach der Bewertung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte nach Artikel 107 prüfen die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, ob Maßnahmen hinsichtlich der Zulassung des betreffenden Arzneimittels erforderlich sind, und erhalten die Zulassung gegebenenfalls aufrecht, ändern sie, setzen sie aus oder widerrufen sie.

Artikel 112

Verfahren für Regulierungsmaßnahmen im Hinblick auf die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

(1) Handelt es sich um eine einheitliche Bewertung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten gemäß Artikel 110 Absatz 1, in denen Maßnahmen in Bezug auf mehrere Zulassungen empfohlen werden, unter denen sich aber keine zentralisierte Zulassung befindet, prüft die Koordinierungsgruppe den Bewertungsbericht des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach dessen Erhalt, formuliert einen Standpunkt dazu, ob die betroffenen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen, und erstellt einen Zeitplan für die Umsetzung des einvernehmlichen Standpunkts.

(2) Einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten auf die zu treffenden Maßnahmen, stellt der Vorsitzende die Einigung fest und übermittelt sie an den Zulassungsinhaber und die Mitgliedstaaten. Die Mitgliedstaaten treffen die notwendigen Maßnahmen, um die betreffenden Zulassungen entsprechend dem in der Einigung festgelegten Umsetzungszeitplan aufrechtzuerhalten, zu ändern, auszusetzen oder zu widerrufen.

Im Fall einer Änderung unterbreitet der Zulassungsinhaber den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten gemäß dem festgelegten Zeitplan einen entsprechenden Antrag auf Änderung, der aktualisierte Fachinformationen und eine aktualisierte Packungsbeilage umfasst.

Wird keine Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren des Artikels 42 anwendet.

Weicht die von den in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten erzielte Einigung oder der Standpunkt der Mehrheit der Mitgliedstaaten von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt die Koordinierungsgruppe der Einigung oder dem Standpunkt der Mehrheit eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(3) Handelt es sich um eine einheitliche Bewertung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten gemäß Artikel 110 Absatz 1, in der Maßnahmen in Bezug auf mehrere Zulassungen empfohlen werden, unter denen sich mindestens eine zentralisierte Zulassung befindet, prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel den Bericht des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach dessen Erhalt und verabschiedet ein Gutachten dazu, ob die betroffenen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen, sowie einen Zeitplan für die Umsetzung des Gutachtens.

(4) Weicht das in Absatz 3 genannte Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt der Ausschuss für Humanarzneimittel seinem Gutachten eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(5) Auf der Grundlage des in Absatz 3 genannten Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel geht die Kommission im Wege von Durchführungsrechtsakten wie folgt vor:

a) Sie erlässt einen an die Mitgliedstaaten gerichteten Beschluss dazu, welche Maßnahmen hinsichtlich der von ihnen erteilten Zulassungen, die unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallen, zu treffen sind, und

b) falls dem Gutachten zufolge Regulierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Zulassungen erforderlich sind, erlässt sie einen Beschluss über die Änderung, die Aussetzung oder den Widerruf der zentralisierten Zulassungen, die unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallen.

(6) Für den Erlass des unter Absatz 5 Buchstabe a genannten Beschlusses und seine Umsetzung durch die Mitgliedstaaten gilt Artikel 42.

(7) Für den unter Absatz 5 Buchstabe b genannten Beschluss gilt Artikel 13 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004]. Erlässt die Kommission einen solchen Beschluss, kann sie außerdem einen an die Mitgliedstaaten gerichteten Beschluss gemäß Artikel 55 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erlassen.

Abschnitt 5

Erkennung von Anzeichen

Artikel 113

Überwachung und Erkennung von Anzeichen

(1) Hinsichtlich der Arzneimittel, die nach Kapitel III zugelassen worden sind, treffen die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten in Zusammenarbeit mit der Agentur die folgenden Maßnahmen:

a) Sie überwachen die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung, die Teil von Risikomanagementplänen sind, und die Bedingungen gemäß Artikel 44 und 45 sowie alle gemäß Artikel 87 auferlegten Verpflichtungen;

b) sie beurteilen Aktualisierungen des Risikomanagementsystems;

c) sie werten die Daten in der EudraVigilance-Datenbank aus, um zu ermitteln, ob es neue oder geänderte Risiken gibt und ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln davon beeinflusst wird.

(2) Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz führt eine erste Prüfung von Anzeichen für neue oder geänderte Risiken oder für Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch und legt die Prioritäten fest. Kommt er zu dem Schluss, dass Folgemaßnahmen erforderlich sein können, sind die Bewertung dieser Anzeichen und die Festlegung etwaiger daraufhin zu ergreifender Schritte hinsichtlich der Zulassung in einem zeitlichen Rahmen vorzunehmen, der dem Ausmaß und der Schwere des Problems angemessen ist.

(3) Die Agentur und die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und der Zulassungsinhaber informieren sich gegenseitig, falls erkannt wird, dass neue oder geänderte Risiken bestehen oder dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

(4) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Zulassungsinhaber die Agentur und die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats informieren, falls neue oder geänderte Risiken bestehen oder falls erkannt wird, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Abschnitt 6

Dringlichkeitsverfahren der Union

Artikel 114

Einleitung eines Dringlichkeitsverfahrens der Union

(1) Ein Mitgliedstaat oder gegebenenfalls die Kommission leitet auf der Grundlage von Bedenken, die sich aus der Bewertung der Daten aus Tätigkeiten der Pharmakovigilanz ergeben, das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren (im Folgenden „Dringlichkeitsverfahren der Union“) ein, indem die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informiert werden, wenn:

a) erwogen wird, eine Zulassung auszusetzen oder zu widerrufen,

b) erwogen wird, die Abgabe eines Arzneimittels zu untersagen,

c) erwogen wird, die Verlängerung einer Zulassung zu verweigern, oder

d) der Mitgliedstaat oder die Kommission vom Zulassungsinhaber darüber informiert wird, dass der Zulassungsinhaber aus Sicherheitsbedenken das Inverkehrbringen eines Arzneimittels unterbrochen hat oder Schritte unternommen hat, um eine Zulassung zurücknehmen zu lassen oder solche Maßnahmen beabsichtigt oder keine Verlängerung der Zulassung beantragt hat.

(2) Ein Mitgliedstaat oder gegebenenfalls die Kommission unterrichtet auf der Grundlage von Bedenken, die sich aus der Beurteilung der Daten aus Tätigkeiten der Pharmakovigilanz ergeben, die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission, wenn es für notwendig befunden wird, eine neue Gegenanzeige aufzunehmen, die empfohlene Dosis zu verringern oder die therapeutischen Indikationen für ein Arzneimittel einzuschränken. Die Unterrichtung gibt Aufschluss über die in Betracht gezogene Maßnahme und die Gründe hierfür.

Ein Mitgliedstaat oder gegebenenfalls die Kommission leitet, wenn dringender Handlungsbedarf gesehen wird, in allen in Unterabsatz 1 genannten Fällen das Dringlichkeitsverfahren der Union ein.

Wird das Dringlichkeitsverfahren der Union nicht für im Verfahren gemäß Kapitel III Abschnitte 3 und 4 zugelassene Arzneimittel eingeleitet, wird der Fall der Koordinierungsgruppe gemeldet.

Sind die Interessen der Union betroffen, findet Artikel 95 Anwendung.

(3) Wird das Dringlichkeitsverfahren der Union eingeleitet, prüft die Agentur, ob die Sicherheitsbedenken noch andere Arzneimittel betreffen, als in den Informationen erwähnt wurden, oder ob die Sicherheitsbedenken allen Arzneimitteln einer Gruppe oder eines therapeutischen Bereichs gemeinsam sind.

Ist das betroffene Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen, unterrichtet die Agentur unverzüglich den Initiator des Dringlichkeitsverfahrens der Union vom Ergebnis dieser Prüfung, und es gelten die Verfahren der Artikel 115 und 116. Andernfalls sind die Sicherheitsbedenken von dem betroffenen Mitgliedstaat zu behandeln. Die Agentur bzw. der Mitgliedstaat stellt den Zulassungsinhabern die Information über die Einleitung des Dringlichkeitsverfahrens der Union zur Verfügung.

(4) Unbeschadet der Bestimmungen der Absätze 1 und 2 sowie der Artikel 115 und 116 kann ein Mitgliedstaat, wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit Sofortmaßnahmen geboten sind, bis zu einer endgültigen Entscheidung die Zulassung des betroffenen Arzneimittels aussetzen und dessen Anwendung auf seinem Hoheitsgebiet verbieten, bis im Dringlichkeitsverfahren der Union eine endgültige Entscheidung gefällt wird. Er hat die Kommission, die Agentur und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag über die Gründe dieser Maßnahme zu unterrichten.

(5) Die Kommission kann die Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen ist, zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens nach den Artikeln 115 und 116 auffordern, sofort befristete Maßnahmen zu ergreifen.

Betrifft der gemäß den Absätzen 1 und 2 festgelegte Geltungsbereich des Verfahrens Arzneimittel mit zentralisierter Zulassung, kann die Kommission zu jedem Zeitpunkt des Dringlichkeitsverfahrens der Union sofort befristete Maßnahmen in Bezug auf diese Zulassungen ergreifen.

(6) Die in diesem Artikel genannten Informationen können sich auf einzelne Arzneimittel, eine Arzneimittelgruppe oder einen therapeutischen Bereich beziehen.

Stellt die Agentur fest, dass die Sicherheitsbedenken mehr Arzneimittel betreffen, als in den Informationen erwähnt wurden, oder dass die Sicherheitsbedenken allen Arzneimitteln eines therapeutischen Bereichs oder einer Arzneimittelgruppe gemeinsam sind, weitet sie den Geltungsbereich des Verfahrens entsprechend aus.

Betrifft der Geltungsbereich eines Dringlichkeitsverfahrens der Union eine Arzneimittelgruppe oder einen therapeutischen Bereich, so fallen darunter auch Arzneimittel dieser Gruppe oder dieses Bereichs mit zentralisierter Zulassung.

(7) Zum Zeitpunkt der Bereitstellung der Information gemäß den Absätzen 1 und 2 stellt der Mitgliedstaat der Agentur alle ihm vorliegenden sachdienlichen wissenschaftlichen Erkenntnisse und alle etwaigen von ihm vorgenommenen Beurteilungen zur Verfügung.

Artikel 115

Wissenschaftliche Beurteilung im Dringlichkeitsverfahren der Union

(1) Nach Eingang der Information gemäß Artikel 114 Absätze 1 und 2 gibt die Agentur die Einleitung des Dringlichkeitsverfahrens der Union über das europäische Internetportal für Arzneimittel öffentlich bekannt. Die Mitgliedstaaten können die Einleitung des Verfahrens parallel dazu auf ihren eigenen Internetportalen für Arzneimittel bekannt geben.

In der Bekanntmachung sind der Gegenstand des Verfahrens gemäß Artikel 114 sowie die betroffenen Arzneimittel und gegebenenfalls die betroffenen Wirkstoffe zu nennen. In dieser Bekanntmachung ist auf das Recht der Zulassungsinhaber, der Angehörigen von Gesundheitsberufen und der Öffentlichkeit hinzuweisen, der Agentur verfahrensrelevante Informationen zu übermitteln, und es ist anzugeben, wie solche Informationen übermittelt werden können.

(2) Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz bewertet die Angelegenheit, mit der die Agentur gemäß Artikel 114 befasst worden ist. Der in Artikel 152 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannte Berichterstatter arbeitet eng mit dem vom Ausschuss für Humanarzneimittel benannten Berichterstatter und dem Referenzmitgliedstaat für die betroffenen Arzneimittel zusammen.

Zum Zweck der Bewertung gemäß Unterabsatz 1 kann der Zulassungsinhaber schriftliche Stellungnahmen vorlegen.

Falls es die Dringlichkeit der Angelegenheit zulässt, kann der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz öffentliche Anhörungen durchführen, wenn er es, besonders wegen des Ausmaßes und der Schwere der Sicherheitsbedenken, für gerechtfertigt hält. Die Anhörungen sind nach dem von der Agentur angegebenen Verfahren durchzuführen und über das europäische Internetportal für Arzneimittel anzukündigen. Bei der Ankündigung sind die Teilnahmemodalitäten anzugeben.

Die Agentur arbeitet in Übereinstimmung mit Artikel 163 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] und in Absprache mit den betroffenen Parteien Verfahrensregeln zur Organisation und zur Durchführung öffentlicher Anhörungen aus.

Verfügen ein Zulassungsinhaber oder eine andere Person, die Informationen vorzulegen wünscht, über verfahrensrelevante vertrauliche Angaben, können sie die Erlaubnis dafür beantragen, diese Angaben dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in einer nichtöffentlichen Anhörung vorzulegen.

(3) Innerhalb von 60 Tagen nach Vorlage der Informationen gibt der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine mit Gründen versehene Empfehlung unter gebührender Beachtung der therapeutischen Wirkung des Arzneimittels ab. In dieser Empfehlung sind abweichende Standpunkte, die jeweils mit einer Begründung zu versehen sind, zu nennen. In dringenden Fällen kann der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz auf Vorschlag seines Vorsitzenden einer kürzeren Frist zustimmen. Die Empfehlung enthält eine oder mehrere der nachstehenden Schlussfolgerungen:

a) Auf Unionsebene ist keine weitere Bewertung oder Maßnahme erforderlich.

b) Der Zulassungsinhaber sollte eine weitere Bewertung der Daten vornehmen und die Ergebnisse dieser Bewertung weiterverfolgen.

c) Der Zulassungsinhaber sollte eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung als Sponsor durchführen und die Ergebnisse dieser Studie im Hinblick auf Folgemaßnahmen bewerten.

d) Die Mitgliedstaaten oder der Zulassungsinhaber sollten Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen.

e) Die Zulassung sollte ausgesetzt, widerrufen oder nicht verlängert werden.

f) Die Zulassung sollte geändert werden.

(4) Für die Zwecke von Absatz 3 Buchstabe d sind in der Empfehlung die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung und etwaige Bedingungen oder Einschränkungen, denen die Zulassung unterliegen sollte, einschließlich des Zeitplans für die Umsetzung, anzugeben.

(5) Wird empfohlen, die Fachinformation, die Kennzeichnung oder die Packungsbeilage zu ändern oder zu ergänzen, so sind für die Zwecke von Absatz 3 Buchstabe f in der Empfehlung der Wortlaut der Änderung oder Ergänzung sowie die Stelle in der Fachinformation, der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage, an der dieser Wortlaut angebracht werden soll, vorzuschlagen.

Artikel 116

Folgemaßnahmen zu Empfehlungen im Rahmen des Dringlichkeitsverfahrens der Union

(1) Betrifft der gemäß Artikel 114 Absatz 6 festgelegte Geltungsbereich eines Dringlichkeitsverfahrens der Union keine zentralisierte Zulassung, prüft die Koordinierungsgruppe die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt und legt einen Standpunkt dazu fest, ob die betroffene Zulassung aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll oder ihre Verlängerung verweigert werden soll, und erstellt einen Zeitplan für die Umsetzung des Standpunkts. Ist bei der Festlegung des Standpunkts Dringlichkeit geboten, kann die Koordinierungsgruppe auf der Grundlage eines Vorschlags ihres Vorsitzenden einer kürzeren Frist zustimmen.

(2) Einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten auf die zu treffenden Maßnahmen, stellt der Vorsitzende die Einigung fest und übermittelt sie an den Zulassungsinhaber und die Mitgliedstaaten. Die Mitgliedstaaten treffen die notwendigen Maßnahmen, um die betreffenden Zulassungen entsprechend dem in der Einigung festgelegten Umsetzungszeitplan aufrechtzuerhalten, zu ändern, auszusetzen, zu widerrufen oder ihre Verlängerung zu versagen.

Im Fall einer Einigung über eine Änderung stellt der Zulassungsinhaber bei den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten gemäß dem festgelegten Zeitplan einen entsprechenden Antrag auf Änderung, der eine aktualisierte Fachinformation und eine aktualisierte Packungsbeilage umfasst.

Wird keine Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren des Artikels 42 anwendet.

Weicht die von den in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten erzielte Einigung oder der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt die Koordinierungsgruppe der Einigung oder dem Standpunkt der Mehrheit eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(3) Betrifft der gemäß Artikel 114 Absatz 6 festgelegte Geltungsbereich eines Verfahrens mindestens eine zentralisierte Zulassung, so prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Erhalt und verabschiedet ein Gutachten, ob die betroffenen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen oder ihre Verlängerung versagt werden soll. Ist bei der Verabschiedung des Gutachtens Dringlichkeit geboten, kann der Ausschuss für Humanarzneimittel auf Vorschlag seines Vorsitzenden einer kürzeren Frist zustimmen.

Weicht dieses Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt der Ausschuss für Humanarzneimittel seinem Gutachten eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(4) Auf der Grundlage des in Absatz 3 genannten Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel geht die Kommission im Wege von Durchführungsrechtsakten wie folgt vor:

a) Sie erlässt einen an die Mitgliedstaaten gerichteten Beschluss darüber, welche Maßnahmen hinsichtlich der von ihnen erteilten Zulassungen zu ergreifen sind, die dem Dringlichkeitsverfahren der Union unterliegen;

b) falls dem Gutachten zufolge Regulierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Zulassungen erforderlich sind, erlässt sie einen Beschluss über die Änderung, die Aussetzung, den Widerruf oder die Versagung der Verlängerung für zentralisierte Zulassungen, die unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallen.

(5) Für den Erlass des unter Absatz 4 Buchstabe a genannten Beschlusses und seine Umsetzung durch die Mitgliedstaaten gilt Artikel 42.

(6) Für den unter Absatz 4 Buchstabe b genannten Beschluss gilt Artikel 13 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004]. Erlässt die Kommission einen solchen Beschluss, kann sie außerdem einen an die Mitgliedstaaten gerichteten Beschluss gemäß Artikel 55 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erlassen.

Abschnitt 7

Überwachung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung

Artikel 117

Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung

(1) Dieser Abschnitt gilt für nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung, die vom Zulassungsinhaber freiwillig oder aufgrund einer gemäß den Artikeln 44 oder 87 auferlegten Verpflichtung eingeleitet, durchgeführt oder finanziert werden und in deren Rahmen Sicherheitsdaten von Patienten oder Angehörigen der Gesundheitsberufe erhoben werden.

(2) Dieser Abschnitt lässt Anforderungen der Mitgliedstaaten und unionsrechtliche Anforderungen im Hinblick auf das Wohlergehen und die Rechte der Teilnehmer von nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung unberührt.

(3) Studien sind nicht zulässig, wenn durch ihre Durchführung die Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden soll.

(4) Vergütungen für Angehörige der Gesundheitsberufe für deren Teilnahme an nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung beschränken sich auf die Entschädigung für den Zeitaufwand und die angefallenen Kosten.

(5) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann den Zulassungsinhaber auffordern, das Protokoll und die Fortschrittsberichte den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt wird, vorzulegen.

(6) Der Zulassungsinhaber übermittel den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt wurde, den Abschlussbericht der Studie innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Datenerfassung.

(7) Während der Durchführung einer Studie überwacht der Zulassungsinhaber die gewonnenen Daten und untersucht deren Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis des betreffenden Arzneimittels.

Alle neuen Informationen, die sich auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels auswirken könnten, sind gemäß Artikel 90 der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel zugelassen worden ist, zu melden.

Die in Unterabsatz 2 geregelte Pflicht berührt nicht die Informationen über die Ergebnisse von Studien, die der Zulassungsinhaber im Rahmen der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte nach Artikel 107 zur Verfügung zu stellen hat.

(8) Die Artikel 118 bis 121 finden ausschließlich auf Studien im Sinne von Absatz 1 Anwendung, die aufgrund einer gemäß Artikel 44 oder Artikel 87 auferlegten Verpflichtung durchgeführt werden.

Artikel 118

Vereinbarung eines Protokolls für eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung

(1) Vor der Durchführung einer Studie legt der Zulassungsinhaber den Entwurf des Studienprotokolls dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz vor, außer bei Studien, die nur in einem Mitgliedstaat, der die Studie nach Artikel 87 verlangt, durchgeführt werden sollen. Bei den letztgenannten Studien legt der Zulassungsinhaber den Entwurf des Studienprotokolls der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Studie durchgeführt wird, vor.

(2) Innerhalb von 60 Tagen nach Vorlage des Studienprotokollentwurfs gemäß Absatz 1 stellt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats oder der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz Folgendes aus:

a) ein Schreiben, in dem der Protokollentwurf gebilligt wird;

b) ein ausführlich begründetes abschlägiges Schreiben, wenn:

   i) nach Ansicht der Behörde oder des Ausschusses durch die Studie die Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden soll,

   ii) nach Ansicht der Behörde oder des Ausschusses die Ziele der Studie mit dem Studiendesign nicht erreicht werden können oder

c) ein Schreiben an den Zulassungsinhaber, dass es sich nach Ansicht der Behörde oder des Ausschusses bei der Studie um eine klinische Prüfung nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 handelt.

(3) Die Studie kann nur nach schriftlicher Billigung der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eingeleitet werden.

Wurde ein Schreiben zur Billigung des Protokollentwurfs gemäß Absatz 2 Buchstabe a ausgestellt, hat der Zulassungsinhaber das Protokoll den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt werden soll, zu übermitteln und kann anschließend die Studie entsprechend dem gebilligten Protokoll beginnen.

Artikel 119

Aktualisierung eines Protokolls für eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung

Nach Beginn einer Studie sind wesentliche Änderungen des Protokolls vor deren Umsetzung der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz vorzulegen. Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats oder der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz prüft die Änderungen und unterrichtet den Zulassungsinhaber über deren Billigung oder Ablehnung. Der Zulassungsinhaber hat gegebenenfalls die Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt wird, zu unterrichten.

Artikel 120

Abschließender Studienbericht über eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung

(1) Nach Abschluss der Studie wird der abschließende Studienbericht der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Datenerfassung vorgelegt, es sei denn, die zuständige Behörde des Mitgliedstaats oder der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz haben schriftlich eine Freistellung gewährt.

(2) Der Zulassungsinhaber prüft, ob sich die Studienergebnisse auf die Zulassung auswirken und beantragt gegebenenfalls bei den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten eine Änderung der Zulassung.

(3) Der Zulassungsinhaber übermittelt der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz zusammen mit dem Abschlussbericht elektronisch eine Kurzdarstellung der Studienergebnisse.

Artikel 121

Empfehlungen nach Vorlage eines abschließenden Studienberichts über eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung

(1) Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie kann der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz nach Anhörung des Zulassungsinhabers mit Gründen versehene Empfehlungen zu einer Zulassung abgeben. In den Empfehlungen sind abweichende Standpunkte, die jeweils mit einer Begründung zu versehen sind, zu nennen.

(2) Werden Empfehlungen zur Änderung, zur Aussetzung oder zum Widerruf einer nationalen Zulassung abgegeben, einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten unter Berücksichtigung der in Absatz 1 genannten Empfehlung auf einen Standpunkt dazu sowie auf einen Zeitplan für deren Umsetzung.

Einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten auf die zu treffenden Maßnahmen, stellt der Vorsitzende die Einigung fest und übermittelt sie an den Zulassungsinhaber und die Mitgliedstaaten. Die Mitgliedstaaten treffen die notwendigen Maßnahmen, um die betreffende Zulassung entsprechend dem in der Einigung festgelegten Zeitplan zu ändern, auszusetzen oder zu widerrufen.

Im Fall einer Einigung über eine Änderung unterbreitet der Zulassungsinhaber den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß dem festgelegten Zeitplan einen entsprechenden Antrag auf Änderung, der eine aktualisierte Fachinformation und eine aktualisierte Packungsbeilage umfasst.

Die Einigung wird auf dem nach Artikel 104 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingerichteten europäischen Arzneimittel-Internetportal veröffentlicht.

(3) Wird keine Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren des Artikels 42 anwendet.

(4) Weicht die von den in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten erzielte Einigung oder der Standpunkt der Mehrheit der Mitgliedstaaten von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt die Koordinierungsgruppe der Einigung oder dem Standpunkt der Mehrheit eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

Abschnitt 8

Durchführung, Leitlinien und Berichterstattung

Artikel 122

Durchführungsmaßnahmen im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz-Tätigkeiten

(1) Damit die Durchführung der in dieser Richtlinie vorgesehenen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten harmonisiert wird, verabschiedet die Kommission Durchführungsmaßnahmen für die in Anhang I, Artikel 96, 99, 100, 105 bis 107, 113, 118 und 120 vorgesehenen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, indem sie Folgendes festlegt:

a) den Inhalt und die Vorschriften über die Pflege der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation durch den Zulassungsinhaber;

b) Mindestanforderungen an das Qualitätssystem für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber;

c) Vorschriften über die Verwendung der international anerkannten Terminologie, Formate und Standards für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten;

d) Mindestanforderungen an die Prüfung der Daten in der EudraVigilance-Datenbank auf neue oder veränderte Risiken;

e) das Format und den Inhalt der elektronischen Übermittlung vermuteter Nebenwirkungen durch die Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber;

f) das Format und den Inhalt der elektronischen regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte und der Risikomanagementpläne;

g) das Format von Protokollen, Kurzdarstellungen und Abschlussberichten von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung.

(2) Bei diesen Maßnahmen werden die internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz berücksichtigt. Diese Maßnahmen werden gemäß dem in Artikel 214 Absatz 2 genannten Regelungsverfahren erlassen.

Artikel 123

Leitlinien zur Erleichterung der Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten

Die Agentur erstellt in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und anderen interessierten Parteien***, auch mit den in Artikel 162 der [überarbeiteten Verordnung Nr. 726/2004] genannten,*** **[Abänd. 234]**

a) Leitlinien zur guten Pharmakovigilanzpraxis für die zuständigen Behörden und die Zulassungsinhaber;

aa) Leitlinien für die zuständigen nationalen Behörden zur wirksamen Einbeziehung von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe in die Erhebung von Daten und die Aufklärung über die Risiken von Arzneimitteln im Rahmen der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten; **[Abänd. 235]**

b) wissenschaftliche Leitlinien zu Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung.

Artikel 124

Berichterstattung über Pharmakovigilanz-Aufgaben

Die Agentur veröffentlicht alle drei Jahre einen Bericht über die Wahrnehmung der Pharmakovigilanz-Aufgaben durch die Mitgliedstaaten und die Agentur. Der erste Bericht wird bis zum [drei Jahre nach Geltungsbeginn der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004]] veröffentlicht.

Kapitel X

Homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** und traditionelle pflanzliche Arzneimittel **[Abänd. 236]**

Abschnitt 1

Besondere auf homöopathische Arzneimittel anzuwendende Bestimmungen

Artikel 125

Registrierung oder Zulassung homöopathischer ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 237]**

(1) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die in der Union hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** entsprechend den Artikeln 126 und 127 registriert oder entsprechend Artikel 133 Absatz 1 zugelassen werden, es sei denn, diese homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** sind bis zum 31. Dezember 1993 gemäß den nationalen Rechtsvorschriften registriert oder zugelassen worden. Im Fall von Registrierungen gelten Kapitel III Abschnitte 3 und 4 sowie Artikel 38 Absätze 1, 2 und 3. **[Abänd. 238]**

(2) Die Mitgliedstaaten schaffen ein in Artikel 126 genanntes vereinfachtes Registrierungsverfahren für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel***. **[Abänd. 239]**

Artikel 126

Vereinfachtes Registrierungsverfahren für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 240]**

(1) Einem vereinfachten Registrierungsverfahren können homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** unterliegen, die alle nachstehend aufgeführten Bedingungen erfüllen: **[Abänd. 241]**

a) orale oder äußerliche Anwendung;

b) Fehlen einer besonderen therapeutischen Indikation auf der Kennzeichnung oder in den Informationen zu dem ~~Arzneimittel~~***homöopathischen Mittel***; **[Abänd. 242]**

c) Verdünnungsgrad, der die Sicherheit des ~~Arzneimittels~~***homöopathischen Mittels*** garantiert. **[Abänd. 243]**

Für die Zwecke von Buchstabe c darf das ~~Arzneimittel~~***homöopathische Mittel*** weder mehr als einen Teil pro Zehntausend der Urtinktur enthalten noch mehr als ein Hundertstel der gegebenenfalls in der Allopathie verwendeten kleinsten Dosis derjenigen Wirkstoffe, bei deren Anwesenheit in einem allopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** Letzteres verschreibungspflichtig wird. **[Abänd. 244]**

Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Änderung von Unterabsatz 1 Buchstabe c zu erlassen, um dem wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen.

Die Mitgliedstaaten legen bei der Registrierung den Verschreibungsstatus für die Abgabe des homöopathischen ~~Arzneimittels~~***Mittels*** fest. **[Abänd. 245]**

(2) Die Kriterien und Verfahrensvorschriften nach Artikel 1 Absatz 10 Buchstabe c, Artikel 30, Kapitel III Abschnitt 6, Artikel 191, 195 und 204 sind mit Ausnahme des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit auf das vereinfachte Registrierungsverfahren für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** entsprechend anwendbar. **[Abänd. 246]**

Artikel 127

Voraussetzungen für einen Antrag für das vereinfachte Registrierungsverfahren

Der Antrag für ein vereinfachtes Registrierungsverfahren kann sich auf eine Serie von homöopathischen ~~Arzneimitteln~~***Mitteln*** erstrecken, die aus derselben homöopathischen Ursubstanz bzw. denselben homöopathischen Ursubstanzen gewonnen ~~worden sind~~***wurden***. Diesem Antrag wird vor allem zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität und der Einheitlichkeit der Chargen dieser homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** Folgendes beigefügt: **[Abänd. 247]**

a) die wissenschaftliche oder sonstige in einer Pharmakopöe enthaltene Bezeichnung der homöopathischen Ursubstanz(en) mit Angabe der verschiedenen zu registrierenden Verabreichungswege, Darreichungsformen und Verdünnungen;

b) Unterlagen, in denen die Gewinnung und die Kontrolle der Ursubstanz(en) beschrieben und deren homöopathische Verwendung anhand entsprechender bibliografischer Unterlagen belegt wird;

c) Unterlagen zur Herstellung und Kontrolle für jede Darreichungsform und Beschreibung der Verdünnung- und Dynamisierungsmethode;

d) die Herstellungserlaubnis für die betreffenden homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel***; **[Abänd. 248]**

e) Kopien der möglicherweise in anderen Mitgliedstaaten für dasselbe homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** erhaltenen Registrierungen oder Zulassungen; **[Abänd. 249]**

f) eines oder mehrere Modelle der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung der zu registrierenden homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel***; **[Abänd. 250]**

g) Angaben zur Haltbarkeit des homöopathischen ~~Arzneimittels~~***Mittels***. **[Abänd. 251]**

Artikel 128

Anwendung des dezentralisierten Verfahrens und des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung auf homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 252]**

(1) Artikel 38 Absätze 4 und 6, Artikel 39 bis 42 und Artikel 95 gelten nicht für die in Artikel 126 genannten homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel***. **[Abänd. 253]**

(2) Kapitel III Abschnitte 3 bis 5 gelten nicht für die in Artikel 133 Absatz 2 genannten homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel***. **[Abänd. 254]**

Artikel 129

Kennzeichnung homöopathischer ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 255]**

Homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** sind mit Ausnahme der in Artikel 126 Absatz 1 genannten homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** entsprechend den Bestimmungen von Kapitel VI zu kennzeichnen und durch einen deutlich lesbaren Hinweis auf die homöopathische Beschaffenheit in ihrer Kennzeichnung zu identifizieren. **[Abänd. 256]**

Artikel 130

Besondere Anforderungen an die Kennzeichnung bestimmter homöopathischer ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 257]**

(1) Die Kennzeichnung und gegebenenfalls die Packungsbeilage der in Artikel 126 Absatz 1 genannten homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** sind außer mit dem deutlich erkennbaren Vermerk „Homöopathisches ~~Arzneimittel~~***Mittel***“ ausschließlich mit den folgenden Hinweisen zu versehen: **[Abänd. 258]**

a) wissenschaftlicher Name der Ursubstanz bzw. der Ursubstanzen und Verdünnungsgrad; dabei sind die Symbole der nach Artikel 4 Nummer 62 zugrunde gelegten Pharmakopöen zu verwenden;

b) Name und Anschrift des Inhabers der Registrierung und gegebenenfalls des Herstellers;

c) Verabreichungsart und gegebenenfalls Verabreichungsweg;

d) pharmazeutische Form;

e) unverschlüsseltes Verfallsdatum (Monat, Jahr);

f) Fassungsvermögen des Verkaufsmodells;

g) besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, falls zutreffend;

h) gegebenenfalls ein besonderer Warnhinweis;

i) Chargennummer des Herstellers;

j) Registriernummer;

k) „Homöopathisches ~~Arzneimittel~~***Mittel*** ohne genehmigte therapeutische Indikationen“; **[Abänd. 259]**

l) Hinweis an den Anwender, bei fortdauernden Krankheitssymptomen einen Arzt aufzusuchen.

Hinsichtlich Unterabsatz 1 Buchstabe a können die wissenschaftlichen Namen der Ursubstanzen auf der Kennzeichnung durch einen Fantasienamen ersetzt werden, wenn sich das homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** aus zwei oder mehr Ursubstanzen zusammensetzt. **[Abänd. 260]**

(2) Ungeachtet des Absatzes 1 können die Mitgliedstaaten verlangen, dass bestimmte Kennzeichnungsmodalitäten befolgt und mithin folgende Angaben gemacht werden:

a) Preis des homöopathischen ~~Arzneimittels~~***Mittels***; **[Abänd. 261]**

b) Voraussetzungen für die Erstattung durch die Sozialversicherungsträger.

Artikel 131

Werbung für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 262]**

(1) Kapitel XIII gilt für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel***. **[Abänd. 263]**

(2) Abweichend von Absatz 1 gilt Artikel 176 Absatz 1 nicht für ~~Arzneimittel~~***homöopathische Mittel*** im Sinne des Artikels 126 Absatz 1. **[Abänd. 264]**

Jedoch können nur die Angaben gemäß Artikel 130 Absatz 1 in der Werbung für diese homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** verwendet werden. **[Abänd. 265]**

Artikel 132

Austausch von Informationen über homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 266]**

Die Mitgliedstaaten tauschen untereinander alle notwendigen Informationen zur Gewährleistung der Qualität und Sicherheit der in der Union hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen ~~Arzneimittel~~***Mittel*** aus, insbesondere die in den Artikeln 202 und 203 genannten Informationen. **[Abänd. 267]**

Artikel 133

Sonstige Anforderungen an homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** **[Abänd. 268]**

(1) Nicht unter Artikel 126 Absatz 1 fallende homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** werden entsprechend den Artikeln 6 und 9 bis 14 zugelassen und gemäß Kapitel VI gekennzeichnet. **[Abänd. 269]**

(2) Ein Mitgliedstaat kann in seinem Hoheitsgebiet entsprechend den dortigen Grundsätzen und besonderen Merkmalen der ~~homöopathischen Medizin~~***Homöopathie*** besondere Vorschriften für die nichtklinischen Versuche und klinischen Studien zu den homöopathischen ~~Arzneimitteln~~***Mitteln***, die nicht den Bestimmungen des Artikels 126 Absatz 1 unterliegen, einführen oder beibehalten.

Macht ein Mitgliedstaat von dieser Möglichkeit Gebrauch, so teilt er der Kommission die geltenden besonderen Vorschriften mit. **[Abänd. 270]**

(3) Die Bestimmungen des Kapitels IX gelten für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel*** mit Ausnahme der in Artikel 126 Absatz 1 genannten. Die Bestimmungen des Kapitels XI, des Kapitels XII Abschnitt 1 und des Kapitels XIV gelten für homöopathische ~~Arzneimittel~~***Mittel***. **[Abänd. 271]**

Abschnitt 2

Besondere für traditionelle pflanzliche Arzneimittel geltende Bestimmungen

Artikel 134

Vereinfachtes Registrierungsverfahren für traditionelle pflanzliche Arzneimittel

(1) Einem vereinfachten Registrierungsverfahren (im Folgenden „Registrierung als traditionelles Arzneimittel“) können pflanzliche Arzneimittel unterliegen, die alle nachstehenden Anforderungen erfüllen:

a) Ihre therapeutischen Indikationen entsprechen ausschließlich denen traditioneller pflanzlicher Arzneimittel, die nach ihrer Zusammensetzung und ihrem Verwendungszweck dazu bestimmt und konzipiert sind, ohne ärztliche Aufsicht zwecks Stellung einer Diagnose, Verschreibung oder Überwachung der Behandlung angewendet zu werden.

b) Sie sind ausschließlich in einer bestimmten Stärke und Dosierung zu verabreichen.

c) Sie sind eine Zubereitung, die zur oralen Anwendung, zur äußerlichen Anwendung oder zur Inhalation bestimmt ist.

d) Der für eine traditionelle Verwendung gemäß Artikel 136 Absatz 1 Buchstabe c festgelegte Zeitraum ist verstrichen.

e) Die Angaben über die traditionelle Verwendung des pflanzlichen Arzneimittels gemäß Artikel 136 Unterabsatz 1 Buchstabe c sind ausreichend.

Die Angaben über die Anwendung eines Arzneimittels gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe e gelten als ausreichend, wenn nachgewiesen ist, dass das pflanzliche Arzneimittel unter den angegebenen Anwendungsbedingungen unschädlich ist und dass die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit des pflanzlichen Arzneimittels aufgrund langjähriger Anwendung und Erfahrung plausibel sind.

(2) Unbeschadet von Artikel 4 Absatz 1 Nummer 64 steht das Vorhandensein von Vitaminen oder Mineralstoffen in dem pflanzlichen Arzneimittel einer Registrierung nach Absatz 1 nicht entgegen, sofern deren Sicherheit ausreichend nachgewiesen wurde und die Wirkung der Vitamine oder Mineralstoffe im Hinblick auf die spezifizierte(n) therapeutische(n) Indikation(en) die Wirkung der pflanzlichen Wirkstoffe unterstützt.

(3) Erfüllt ein pflanzliches Arzneimittel, das die Bedingungen nach Absatz 1 erfüllt, (im Folgenden „traditionelles pflanzliches Arzneimittel“), jedoch nach dem Urteil der zuständigen Behörden die Anforderungen für eine nationale Zulassung gemäß Artikel 5 oder eine vereinfachte Registrierung gemäß Artikel 126, so sind die Bestimmungen dieses Abschnitts nicht anwendbar.

Artikel 135

Einreichung des Dossiers für traditionelle pflanzliche Arzneimittel

(1) Der Antragsteller und der Inhaber der Registrierung als traditionelles Arzneimittel müssen in der Union niedergelassen sein.

(2) Um eine Registrierung als traditionelles Arzneimittel zu erlangen, muss der Antragsteller bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats einen Antrag stellen.

Artikel 136

Anforderungen an Anträge für die Registrierung als traditionelles Arzneimittel

(1) Dem Antrag auf Registrierung als traditionelles Arzneimittel ist Folgendes beizufügen:

a) Angaben und Unterlagen:

   i) gemäß Anhang I Nummern 1, 2, 3, 5 bis 9, 16 und 17;

   ii) die Ergebnisse der in Anhang I genannten pharmazeutischen Versuche;

   iii) die Fachinformationen ohne die klinischen Angaben gemäß Anhang V;

   iv) bei Kombinationen gemäß Artikel 4 Absatz 1 Nummer 64 oder Artikel 134 Absatz 2 die in Artikel 134 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe e genannten Angaben in Bezug auf die Kombination an sich; sind die einzelnen Wirkstoffe nicht hinreichend bekannt, so sind auch Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen zu machen;

b) jede nationale Zulassung oder Registrierung, die der Antragsteller in einem anderen Mitgliedstaat oder einem Drittland für das Inverkehrbringen des pflanzlichen Arzneimittels erhalten hat, sowie Einzelheiten etwaiger ablehnender Entscheidungen über eine nationale Zulassung oder Registrierung in der Union oder einem Drittland und die Gründe für diese Entscheidungen;

c) bibliografische Angaben oder Berichte von Sachverständigen, aus denen hervorgeht, dass das betreffende pflanzliche Arzneimittel oder ein entsprechendes Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung seit mindestens 30 Jahren, davon mindestens 15 Jahre in der Union, medizinisch verwendet wird;

d) ein bibliografischer Überblick betreffend die Angaben zur Sicherheit zusammen mit einem Sachverständigenbericht und, falls die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dies zusätzlich verlangt, die zur Beurteilung der Sicherheit des pflanzlichen Arzneimittels notwendigen Angaben.

Für die Zwecke von Unterabsatz 1 Buchstabe c erarbeitet die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel auf Antrag des Mitgliedstaats, in dem die Registrierung als traditionelles Arzneimittel beantragt worden ist, ein Gutachten zu der Frage, ob die in Unterabsatz 1 Buchstabe c genannte Evidenz für die langjährige Anwendung des pflanzlichen Arzneimittels oder des entsprechenden pflanzlichen Arzneimittels ausreicht. Der Mitgliedstaat legt entsprechende Unterlagen zur Begründung seines Antrags vor.

Für die Zwecke von Unterabsatz 1 Buchstabe d beziehen sich die in Unterabsatz 1 Buchstabe a Ziffer iv genannten Daten auch auf die einzelnen Wirkstoffe, wenn die einzelnen Wirkstoffe nicht ausreichend bekannt sind.

Anhang II gilt sinngemäß für die in Unterabsatz 1 Buchstabe a genannten Angaben und Unterlagen.

(2) Die Anforderung des Nachweises der medizinischen Verwendung über einen Zeitraum von mindestens 30 Jahren gemäß Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe c gilt auch dann als erfüllt, wenn für das Inverkehrbringen des pflanzlichen Arzneimittels keine spezielle Zulassung erteilt wurde. Sie ist ebenfalls erfüllt, wenn die Anzahl oder Menge der Inhaltsstoffe des pflanzlichen Arzneimittels während dieses Zeitraums herabgesetzt wurde.

(3) Wenn das pflanzliche Arzneimittel seit weniger als 15 Jahren innerhalb der Union verwendet worden ist, aber ansonsten für die Registrierung als traditionelles Arzneimittel gemäß Absatz 1 infrage kommt, so verweist die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Antrag auf Registrierung als traditionelles Arzneimittel gestellt wurde, den Antrag an die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel und legt entsprechende Unterlagen zur Begründung der Verweisung vor.

Die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel prüft, ob die neben dem Kriterium des Zeitraums der traditionellen Verwendung bestehenden Kriterien für die Registrierung als traditionelles Arzneimittel gemäß Artikel 134 erfüllt sind. Sofern die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel dies für möglich hält, erstellt sie eine Pflanzenmonografie der Union gemäß Artikel 141 Absatz 3, die von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats bei ihrer endgültigen Entscheidung über den Antrag auf Registrierung als traditionelles Arzneimittel zu berücksichtigen ist.

Artikel 137

Anwendung der gegenseitigen Anerkennung auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel

(1) Kapitel III Abschnitte 3 bis 5 gelten sinngemäß für Registrierungen als traditionelles Arzneimittel gemäß Artikel 134, sofern

a) eine Pflanzenmonografie der Union gemäß Artikel 141 Absatz 3 erstellt worden ist oder

b) das traditionelle pflanzliche Arzneimittel aus pflanzlichen Stoffen, pflanzlichen Zubereitungen oder Kombinationen davon besteht, die in der Liste gemäß Artikel 139 aufgeführt sind.

(2) Bei traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln, die nicht unter Absatz 1 fallen, berücksichtigt die zuständige Behörde jedes Mitgliedstaats bei der Prüfung eines Antrags auf Registrierung als traditionelles Arzneimittel Registrierungen, die die zuständige Behörde eines anderen Mitgliedstaats nach diesem Abschnitt vorgenommen hat.

Artikel 138

Ablehnung der Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel

(1) Die Registrierung als traditionelles Arzneimittel ist abzulehnen, wenn der Antrag nicht den Bestimmungen der Artikel 134, 135 oder 136 entspricht oder wenn zumindest eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) Die qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung entspricht nicht den Angaben.

b) Die therapeutischen Indikationen entsprechen nicht den in Artikel 134 festgelegten Bedingungen.

c) Das traditionelle pflanzliche Arzneimittel könnte unter den normalen Anwendungsbedingungen schädlich sein.

d) Die Angaben über die traditionelle Verwendung sind unzureichend, insbesondere wenn die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit auf der Grundlage langjähriger Verwendung und Erfahrung nicht plausibel sind.

e) Die pharmazeutische Qualität ist nicht ausreichend nachgewiesen.

(2) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten teilen dem Antragsteller, der Kommission und jeder zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats auf Wunsch jede von ihnen getroffene ablehnende Entscheidung über die Registrierung als traditionelles Arzneimittel und die Gründe hierfür mit.

Artikel 139

Liste pflanzlicher Wirkstoffe, pflanzlicher Zubereitungen und Kombinationen davon

(1) Die Kommission erlässt Durchführungsrechtsakte zur Erstellung einer Liste pflanzlicher Stoffe, pflanzlicher Zubereitungen und Kombinationen davon zur Verwendung in traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln und berücksichtigt hierfür den von der Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel ausgearbeiteten Entwurf der Liste. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen. Die Liste muss für jeden pflanzlichen Stoff die therapeutische Indikation, die spezifizierte Stärke und Dosierung, den Verabreichungsweg und alle anderen für die sichere Verwendung des pflanzlichen Stoffes als traditionelles pflanzliches Arzneimittel erforderlichen Informationen enthalten.

(2) Betrifft ein Antrag auf Registrierung als traditionelles Arzneimittel einen pflanzlichen Stoff, eine pflanzliche Zubereitung oder eine Kombination davon, die in der in Absatz 1 genannten Liste enthalten ist, so sind die in Artikel 136 Absatz 1 Buchstaben b, c und d aufgeführten Angaben nicht erforderlich und Artikel 138 Absatz 1 Buchstaben c und d gilt nicht.

(3) Wird ein pflanzlicher Stoff, eine pflanzliche Zubereitung oder eine Kombination davon aus der in Absatz 1 genannten Liste gestrichen, so werden Registrierungen, die diesen Stoff enthaltende pflanzliche Arzneimittel betreffen und die gemäß Absatz 2 vorgenommen wurden, widerrufen, sofern nicht innerhalb von drei Monaten die in Artikel 136 Absatz 1 genannten Angaben und Unterlagen vorgelegt werden.

Artikel 140

Sonstige Anforderungen an traditionelle pflanzliche Arzneimittel

(1) Artikel 1 Absatz 5 Buchstaben a und b und Artikel 1 Absatz 10 Buchstabe c, die Artikel 6 bis 8, die Artikel 29, 30, 44, 46, 90, 155, Artikel 188 Absätze 1 und 11, die Artikel 191, 195, 196, 198, 199 Absatz 2, die Artikel 202, 203 und 204 sowie die Kapitel IX und XI der vorliegenden Richtlinie sowie die Richtlinie 2003/94/EG der Kommission ([51]) gelten sinngemäß für jede Registrierung als traditionelles Arzneimittel nach diesem Abschnitt.

(2) Zusätzlich zu den Anforderungen der Artikel 63 bis 66, 70 bis 79 und des Anhangs IV muss jede Kennzeichnung und Packungsbeilage eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittels eine Erklärung enthalten, dass

a) das Produkt ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Verwendung für eine oder mehrere spezifizierte therapeutische Indikationen ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung ist und

([51]) Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22).

b) der Anwender einen Arzt oder eine in einem ~~Heilberuf~~***Gesundheitsberuf*** tätige qualifizierte Person konsultieren sollte, wenn die Symptome bei Anwendung des traditionellen pflanzlichen Arzneimittels weiterbestehen oder ~~nicht in der Packungsbeilage erwähnte~~ unerwünschte Wirkungen auftreten~~.~~***, und*** **[Abänd. 272]**

ba) der Anwender einen Arzt oder eine in einem Gesundheitsberuf tätige qualifizierte Person konsultieren sollte, um Informationen über mögliche Gegenanzeigen oder pharmakologische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erhalten. **[Abänd. 273]**

Die Mitgliedstaaten können verlangen, dass auf der Kennzeichnung und in der Packungsbeilage auch die Art der betreffenden Tradition angegeben wird.

(3) Zusätzlich zu den Anforderungen des Kapitels XIII muss jegliche Werbung für ein nach diesem Abschnitt registriertes traditionelles pflanzliches Arzneimittel folgende Erklärung enthalten: Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Verwendung für eine oder mehrere spezifizierte therapeutische Indikationen ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung. ***Für weitere Auskünfte wenden Sie sich an Angehörige der Gesundheitsberufe.*** **[Abänd. 274]**

Artikel 141

Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel

(1) Es wird eine Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel gemäß Artikel 142 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] eingesetzt. Diese Arbeitsgruppe gehört der Agentur an und verfügt über folgende Zuständigkeiten:

a) im Hinblick auf Registrierungen als traditionelles Arzneimittel:

   i) Wahrnehmung der Aufgaben, die sich aus Artikel 136 Absätze 1 und 3 ergeben,

   ii) Wahrnehmung der Aufgaben, die sich aus Artikel 137 ergeben,

   iii) Erstellung des Entwurfs einer Liste pflanzlicher Stoffe, pflanzlicher Zubereitungen und Kombinationen davon gemäß Artikel 139 Absatz 1,

   iv) Erstellung von Monografien der Union für traditionelle pflanzliche Arzneimittel gemäß Absatz 3;

b) im Hinblick auf Zulassungen für pflanzliche Arzneimittel: Erstellung von Pflanzenmonografien der Union für pflanzliche Arzneimittel gemäß Absatz 3;

c) im Hinblick auf Verweisungen an die Agentur gemäß Kapitel III Abschnitt 5 oder Artikel 95 im Zusammenhang mit traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln gemäß Artikel 134 die Erfüllung der Aufgaben gemäß Artikel 41;

d) im Hinblick auf Verweisungen an die Agentur gemäß Kapitel III Absatz 5 oder Artikel 95 im Zusammenhang mit einer Angelegenheit, die andere Arzneimittel, die pflanzliche Stoffe enthalten, als traditionelle Arzneimittel betrifft, gegebenenfalls die Erstellung eines Gutachtens zu dem pflanzlichen Stoff.

Die entsprechende Koordinierung mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel erfolgt mithilfe eines Verfahrens, das vom Verwaltungsdirektor der Agentur gemäß Artikel 145 Absatz 10 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] festgelegt wird.

(2) Jeder Mitgliedstaat ernennt für einen Zeitraum von drei Jahren ein Mitglied und ein stellvertretendes Mitglied der Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel; Wiederernennung ist zulässig.

Die stellvertretenden Mitglieder vertreten die Mitglieder in ihrer Abwesenheit und stimmen für sie ab. Die Mitglieder und die stellvertretenden Mitglieder werden aufgrund ihrer Aufgabe und Erfahrung bei der Beurteilung von pflanzlichen Arzneimitteln ausgewählt; sie vertreten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel können von Experten aus speziellen Bereichen von Wissenschaft oder Technik begleitet werden.

(3) Die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel erstellt Pflanzenmonografien der Union für pflanzliche Arzneimittel im Hinblick auf Anträge, die gemäß Artikel 13 eingereicht wurden, sowie für traditionelle pflanzliche Arzneimittel.

Sind Pflanzenmonografien der Union erstellt worden, so sind sie von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten bei der Prüfung von Anträgen zu berücksichtigen. Sind noch keine Pflanzenmonografien der Union erstellt worden, so können andere einschlägige Monografien, Publikationen oder Daten herangezogen werden.

Werden neue Pflanzenmonografien der Union erstellt, so muss der Inhaber der Registrierung als traditionelles Arzneimittel prüfen, ob eine entsprechende Änderung der Registrierungsunterlagen erforderlich ist. Der Inhaber der Registrierung als traditionelles Arzneimittel teilt jede derartige Änderung der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats mit.

Die Pflanzenmonografien werden veröffentlicht.

(4) Die für die Arbeitsgruppe geltenden Bestimmungen des Artikels 146 Absätze 3 bis 5 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] gelten sinngemäß für die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel.

(5) Die Arbeitsgruppe für pflanzliche Arzneimittel gibt sich eine Geschäftsordnung.

Kapitel XI

Herstellung und Einfuhr

Abschnitt 1

Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln

Artikel 142

Herstellungserlaubnis

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Herstellung von Arzneimitteln auf ihrem Gebiet von einer Erlaubnis (im Folgenden „Herstellungserlaubnis“) abhängig gemacht wird. Die Herstellungserlaubnis ist auch erforderlich, wenn die hergestellten Arzneimittel für die Ausfuhr bestimmt sind.

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

(3) Abweichend von Absatz 2 ist die Herstellungserlaubnis nicht erforderlich

a) für die Zubereitung, die Abfüllung oder die Änderung der Abpackung oder Aufmachung, sofern diese Vorgänge lediglich im Hinblick auf ***den Einzelhandelsvertrieb bzw. die Krankenhausversorgung***~~die Abgabe~~ durch Apotheker in ~~einer Apotheke~~**Apotheken** oder durch andere Personen vorgenommen werden, die in den Mitgliedstaaten zu dieser Tätigkeit gesetzlich ermächtigt sind, oder **[Abänd. 275]**

b) für dezentrale Standorte, die Herstellungs- oder Testschritte unter der Verantwortung der sachkundigen Person eines zentralen Standorts gemäß Artikel 151 Absatz 3 durchführen.

(4) Eine Herstellungserlaubnis ist auch für die Einfuhr von Arzneimitteln aus Drittländern in einen Mitgliedstaat erforderlich.

Dieses Kapitel sowie Artikel 195 Absatz 5 und Artikel 198 gelten für die Einfuhr von Arzneimitteln aus Drittländern.

(5) Die Mitgliedstaaten nehmen die Informationen über die Herstellungserlaubnis nach Absatz 1 in die in Artikel 188 Absatz 15 genannte Datenbank der Union auf.

Artikel 143

Anforderungen an eine Herstellungserlaubnis

(1) Um die Herstellungserlaubnis zu erhalten, muss der Antragsteller bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats auf elektronischem Wege einen Antrag stellen.

Dieser Antrag muss folgende Angaben umfassen:

a) die herzustellenden oder einzuführenden Arzneimittel und Arzneimittelformen und die durchzuführenden Herstellungsvorgänge sowie den Ort der Tätigkeit;

b) den Nachweis dass die Antragsteller für die Herstellung oder die Einfuhr der genannten Arzneimittel und Arzneimittelformen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Kontrolleinrichtungen 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 des Artikels 8 sind einzuhalten;

c) den Nachweis, dass die Antragsteller über mindestens eine sachkundige Person gemäß Artikel 151 verfügen;

d) die Erläuterung, ob es sich bei dem Standort um den zentralen Standort handelt, der für die Überwachung dezentraler Standorte zuständig ist.

(2) Der Antragsteller muss in seinem Antrag mit elektronischen Mitteln nachweisen, dass er diesen Anforderungen genügt.

Artikel 144

Erteilung einer Herstellungserlaubnis

(1) Die amtlichen Vertreter der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats führen eine Inspektion durch, um sicherzustellen, dass die Angaben in dem nach Artikel 143 eingereichten Antrag zutreffend sind.

Wird die Richtigkeit der Angaben gemäß Unterabsatz 1 bestätigt, so erteilt oder verweigert die zuständige Behörde des Mitgliedstaats spätestens 90 Tage nach Eingang des gemäß Artikel 143 eingereichten Antrags eine Herstellungserlaubnis.

(2) Um sicherzustellen, dass die in Artikel 143 genannten Angaben ordnungsgemäß vorgelegt werden, kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats eine Herstellungserlaubnis unter Auflagen erteilen.

Bei zentralen Standorten enthält eine Herstellungserlaubnis für jeden dezentralen Standort eine schriftliche Bestätigung, dass der Hersteller des Arzneimittels die Einhaltung der Grundsätze der guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 160 an dem dezentralen Standort gemäß Artikel 147 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe f anhand regelmäßiger Audits überprüft hat.

(3) Werden dezentralisierte Herstellungs- oder Testtätigkeiten an dezentralen Standorten durchgeführt, die gemäß Artikel 148 registriert sind, gilt die Herstellungserlaubnis nur für die im Antrag angegebenen Arzneimittel, Darreichungsformen, Herstellungsvorgänge und Betriebsräume des entsprechenden zentralen Standorts.

Artikel 145

Änderungen einer Herstellungserlaubnis

Beantragt der Erlaubnisinhaber die Änderung einer der Angaben nach Artikel 143 Absatz 1 Unterabsatz 2, so ändert die zuständige Behörde des Mitgliedstaats die Herstellungserlaubnis spätestens 30 Tage nach einem solchen Antrag. Diese Frist kann in Ausnahmefällen bis auf 90 Tage verlängert werden.

Artikel 146

Ersuchen um zusätzliche Angaben

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann vom Antragsteller zusätzliche Informationen in Bezug auf die Angaben gemäß Artikel 143 Absatz 1 sowie die in Artikel 151 genannte sachkundige Person verlangen; macht die zuständige Behörde des Mitgliedstaats von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in den Artikel 144 Absatz 1 Unterabsatz 2 und Artikel 145 vorgesehenen Fristen ausgesetzt, bis die verlangten zusätzlichen Angaben vorliegen.

Artikel 147

Verpflichtungen des Inhabers einer Herstellungserlaubnis

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Inhaber einer Herstellungserlaubnis

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

b) die zugelassenen Arzneimittel nur nach Maßgabe der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten entsorgen;

c) der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats im Voraus alle beabsichtigten Änderungen einer der Angaben nach Artikel 143 mitteilen;

d) ihre Betriebsräume und, wenn Herstellungs- oder Testtätigkeiten in Verbindung mit einem zentralen Standort an dem dezentralen Standort durchgeführt werden, die Räumlichkeiten des zentralen Standorts oder des dezentralen Standorts jederzeit den amtlichen Vertretern der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zugänglich machen;

e) den in Artikel 151 genannten sachkundigen Personen die Erfüllung ihrer Aufgabe, gegebenenfalls auch an dezentralen Standorten, ermöglichen, beispielsweise, indem ihnen alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung gestellt werden;

f) an jedem maßgeblichen Standort und jederzeit die Grundsätze und Leitlinien der guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einhalten;

g) nur Wirkstoffe verwenden, die gemäß der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe hergestellt und gemäß der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe vertrieben wurden;

h) die zuständige Behörde des Mitgliedstaats und den Zulassungsinhaber unverzüglich unterrichten, wenn sie Kenntnis davon erhalten, dass Arzneimittel, für die ihre Herstellungserlaubnis gilt, tatsächlich oder mutmaßlich gefälscht sind, unabhängig davon, wie die Arzneimittel vertrieben worden sind;

i) nachprüfen, ob die Hersteller, Einführer oder Händler, von denen sie Wirkstoffe beziehen, bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem sie niedergelassen sind, registriert sind, und

j) die Echtheit und Qualität der Wirkstoffe und der Hilfsstoffe überprüfen.

ja) ein geeignetes Abwasserbehandlungssystem verwenden; **[Abänd. 276]**

jb) die gemäß Artikel 22 ermittelten Risikominderungsmaßnahmen einhalten. **[Abänd. 277]**

In Bezug auf Unterabsatz 1 Buchstabe c wird die zuständige Behörde des Mitgliedstaats bei einer unvorhergesehenen Ersetzung der in Artikel 143 Absatz 1 Buchstabe c und Artikel 151 genannten sachkundigen Person jedoch unverzüglich unterrichtet.

Für die Zwecke der Buchstaben f und g überprüfen die Inhaber der Herstellungserlaubnis, ob der Hersteller bzw. die Händler der Wirkstoffe die gute Herstellungspraxis und die gute Vertriebspraxis einhalten, indem sie Audits an den Herstellungs- bzw. Vertriebsstandorten des Herstellers bzw. der Händler der Wirkstoffe vornehmen. Die Inhaber der Herstellungserlaubnis überprüfen die Einhaltung entweder selbst oder durch eine von ihnen vertraglich beauftragte, für sie handelnde Einrichtung.

(2) Der Inhaber der Herstellungserlaubnis stellt sicher, dass die Hilfsstoffe zur Verwendung in Arzneimitteln geeignet sind, indem er auf der Grundlage einer formalisierten Risikobewertung ermittelt, welches die angemessene gute Herstellungspraxis ist.

(3) Der Inhaber der Herstellungserlaubnis gewährleistet, dass die gemäß Absatz 2 ermittelte einschlägige gute Herstellungspraxis angewendet wird. Der Inhaber der Herstellungserlaubnis dokumentiert die gemäß Absätzen 1 und 2 ergriffenen Maßnahmen.

Artikel 148

Registrierung dezentraler Standorte und ihre Eintragung in die Liste

(1) Der Inhaber der Herstellungserlaubnis für den zentralen Standort registriert alle seine dezentralen Standorte gemäß den Bestimmungen dieses Artikels.

(2) Der Inhaber der Herstellungserlaubnis für den zentralen Standort beantragt bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der dezentrale Standort niedergelassen ist, die Registrierung des dezentralen Standorts.

(3) Der Zulassungsinhaber darf an dem dezentralen Standort die Tätigkeit in Verbindung mit dem zentralen Standort nur aufnehmen, wenn der dezentrale Standort in der in Artikel 188 Absatz 15 genannten Datenbank der Union registriert ist und mit der Erlaubnis für den entsprechenden zentralen Standort durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem sich der dezentrale Standort befindet, in der Datenbank verlinkt wurde.

(4) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem der dezentrale Standort niedergelassen ist, ist gemäß Artikel 188 für die Überwachung der an dem dezentralen Standort durchgeführten Herstellungs- und Testtätigkeiten zuständig.

(5) Für die Zwecke von Absatz 2 legt der Zulassungsinhaber an dem zentralen Standort ein Registrierungsformblatt vor, das mindestens folgende Angaben enthält:

a) Name bzw. Firmenname und ständige Anschrift des dezentralen Standorts und Nachweis der Niederlassung in der Union;

b) die Arzneimittel, in Bezug auf die an dem dezentralen Standort Herstellungs- oder Testschritte durchgeführt werden, einschließlich der für diese Arzneimittel durchzuführenden Herstellungs- oder Prüftätigkeiten;

c) Angaben über die Räumlichkeiten des dezentralen Standorts und die technische Ausrüstung für die Durchführung der betreffenden Tätigkeiten;

d) den Verweis auf die Herstellungserlaubnis für den zentralen Standort;

e) die schriftliche Bestätigung gemäß Artikel 144 Absatz 2 Unterabsatz 2, dass der Hersteller des Arzneimittels mithilfe von Audits überprüft hat, dass die Grundsätze der guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 160 an dem dezentralen Standort eingehalten werden.

(6) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, die den dezentralen Standort gemäß Absatz 4 beaufsichtigt, kann beschließen, eine Inspektion gemäß Artikel 188 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe a durchzuführen. In solchen Fällen arbeitet diese zuständige Behörde mit der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zusammen, die für die Überwachung des zentralen Standorts zuständig ist.

(7) Nach der Registrierung des dezentralen Standorts gemäß Absatz 2 führt der Inhaber der Herstellungserlaubnis für den zentralen Standort den registrierten dezentralen Standort in der Herstellungserlaubnis des zentralen Standorts auf.

(8) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, die den dezentralen Standort gemäß Absatz 4 beaufsichtigt, arbeitet mit den für die Überwachung der Herstellungs- oder Testtätigkeiten im Rahmen anderer Rechtsakte der Union zuständigen Behörden zusammen:

a) in Bezug auf Arzneimittel, die an einem dezentralen Standort hergestellt werden und bei deren Testung oder Herstellung Rohstoffe verwendet werden, in Bezug auf Arzneimittel, die unter andere einschlägige Rechtsvorschriften der Union fallen, oder in Bezug auf Arzneimittel, die mit Medizinprodukten kombiniert werden sollen;

b) wenn spezifische Herstellungs- oder Testtätigkeiten in Bezug auf Arzneimittel durchgeführt werden, die SoHO enthalten, aus ihnen bestehen oder gewonnen werden, in Bezug auf die spezifische Herstellungs- oder Testtätigkeiten an einem dezentralen Standort durchgeführt werden, der ebenfalls nach der [SoHO-Verordnung] zugelassen ist.

(9) Gegebenenfalls ~~können~~***setzen*** sich die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats, die die zentralen und dezentralen Standorte beaufsichtigen, mit der für die Überwachung der Zulassung verantwortlichen zuständigen Behörde des Mitgliedstaats in Verbindung ~~setzen~~. **[Abänd. 278]**

Artikel 149

Bedingungen in Bezug auf die Sicherheitsmerkmale

(1) Die Sicherheitsmerkmale nach Anhang IV dürfen weder teilweise noch vollständig entfernt oder überdeckt werden, es sei denn, die folgenden Bedingungen sind erfüllt:

a) Der Inhaber der Herstellungserlaubnis prüft vor der teilweisen oder vollständigen Entfernung oder Überdeckung dieser Sicherheitsmerkmale, ob das betreffende Arzneimittel echt ist und nicht manipuliert worden ist;

b) der Inhaber der Herstellungserlaubnis hält Anhang IV ein, indem er diese Sicherheitsmerkmale durch Sicherheitsmerkmale ersetzt, die im Hinblick auf die Möglichkeit, die Echtheit und die Identität des Arzneimittels nachzuprüfen und im Hinblick auf die Möglichkeit des Nachweises der Manipulation des Arzneimittels gleichwertig sind. Diese Ersetzung wird ausgeführt, ohne dass dafür die Primärverpackung geöffnet wird.

Die Sicherheitsmerkmale gelten als gleichwertig, wenn:

i) sie den Anforderungen der gemäß Artikel 67 Absatz 2 erlassenen delegierten Rechtsakte entsprechen und

ii) sie gleichermaßen geeignet sind, die Echtheit und die Identität von Arzneimitteln nachzuprüfen sowie den Nachweis der Manipulation von Arzneimitteln zu ermöglichen;

c) die Ersetzung der Sicherheitsmerkmale wird im Einklang mit der anwendbaren guten Herstellungspraxis für Arzneimittel durchgeführt und

d) die Ersetzung der Sicherheitsmerkmale wird von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats überwacht.

(2) Die Inhaber einer Herstellungserlaubnis, auch diejenigen, die Tätigkeiten gemäß Absatz 1 vornehmen, gelten als Hersteller und haften daher für Schäden in den Fällen und unter den Bedingungen, die in der Richtlinie 85/374/EWG aufgeführt sind.

Artikel 150

Potenziell gefälschte Arzneimittel

(1) Abweichend von Artikel 1 Absatz 2 und unbeschadet des Kapitels XII Abschnitt 1 treffen die Mitgliedstaaten die erforderlichen Maßnahmen, um zu verhindern, dass Arzneimittel, die in die Union verbracht werden, aber nicht in der Union in Verkehr gebracht werden sollen, in Umlauf gelangen, wenn hinreichender Grund zu der Annahme besteht, dass diese Arzneimittel gefälscht sind.

(2) Die Mitgliedstaaten veranstalten Treffen unter Beteiligung von Patienten- und Verbraucherorganisationen und erforderlichenfalls mit der Durchsetzung beauftragten Bediensteten der Mitgliedstaaten, damit öffentliche Informationen über die in den Bereichen Vorbeugung und Durchsetzung getroffenen Maßnahmen zur Bekämpfung der Fälschung von Arzneimitteln vermittelt werden.

(3) Die Kommission ist befugt, zur Festlegung der in Absatz 1 genannten erforderlichen Maßnahmen delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 215 zu erlassen, um Absatz 1 zu ergänzen, indem sie die bei der Bewertung einer potenziellen Fälschung von Arzneimitteln, die in die Union verbracht werden, aber nicht in der Union in Verkehr gebracht werden sollen, zu berücksichtigenden Kriterien und die hierfür erforderlichen Überprüfungen spezifiziert.

Artikel 151

Verfügbarkeit einer sachkundigen Person

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Herstellungserlaubnis ständig und ununterbrochen über mindestens eine in der Union ansässige und tätige sachkundige Person verfügt, welche die Voraussetzungen nach Artikel 152 erfüllt und insbesondere für die in Artikel 153 genannten Tätigkeiten verantwortlich ist.

(2) Ein Inhaber einer Herstellungserlaubnis, der eine natürliche Person ist und die in Anhang III festgelegten Voraussetzungen erfüllt, kann die Verantwortung nach Absatz 1 selbst übernehmen.

(3) Wird die Herstellungserlaubnis einem im Antrag gemäß Artikel 144 Absatz 3 angegebenen zentralen Standort erteilt, so ist die in Absatz 1 genannte sachkundige Person auch für die Wahrnehmung der in Artikel 153 Absatz 4 genannten Aufgaben in Bezug auf die dezentralen Standorte verantwortlich.

Artikel 152

Qualifikation der sachkundigen Person

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die in Artikel 151 genannte sachkundige Person die in Anhang III genannten Qualifikationen besitzt.

(2) Der Inhaber der Herstellungserlaubnis und die sachkundige Person stellen sicher, dass die erworbene praktische Erfahrung für die zu bescheinigenden Arten von Produkten angemessen ist.

(3) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann geeignete Verwaltungsverfahren festlegen, um zu überprüfen, ob die in Absatz 1 genannte sachkundige Person die in Anhang III genannten Voraussetzungen erfüllt.

Artikel 153

Zuständigkeiten der sachkundigen Person

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 151 genannte sachkundige Person unbeschadet ihrer Beziehung zu dem Inhaber der Herstellungserlaubnis im Rahmen der Verfahren des Artikels 154 dafür Sorge trägt, dass:

a) bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Arzneimitteln jede Arzneimittelcharge gemäß den in diesem Mitgliedstaat geltenden Rechtsvorschriften und entsprechend den der Zulassung zugrunde gelegten Anforderungen hergestellt und kontrolliert worden ist;

b) bei aus Drittländern eingeführten Arzneimitteln unabhängig davon, ob sie in der Union hergestellt wurden, jede Arzneimittelcharge in einem Mitgliedstaat einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse zumindest aller Wirkstoffe und sämtlichen sonstigen Tests oder Prüfungen unterzogen wurde, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel entsprechend den der Zulassung zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

Die sachkundige Person nach Artikel 151 stellt bei Arzneimitteln, die in der Union in Verkehr gebracht werden sollen, sicher, dass die in Anhang IV genannten Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung angebracht worden sind.

Die Chargen von Arzneimitteln, die in einem Mitgliedstaat auf die in Unterabsatz 1 Buchstabe b genannte Weise geprüft wurden, sind beim Inverkehrbringen in einem anderen Mitgliedstaat von diesen Kontrollen befreit, wenn von der sachkundigen Person unterzeichnete Kontrollberichte beigefügt sind.

(2) Wenn im Fall von Arzneimitteln, die aus einem Drittland eingeführt werden, entsprechende Vereinbarungen zwischen der Union und dem Ausfuhrland getroffen worden sind, die gewährleisten, dass der Hersteller des Arzneimittels bei der Herstellung Vorschriften befolgt, die mindestens den von der Union festgelegten Standards der guten Herstellungspraxis 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 bescheinigt in jedem Fall, insbesondere aber sobald die Arzneimittel in Verkehr gebracht werden, in einem Register oder in einem hierfür vorgesehenen gleichwertigen Format, dass jede Produktionscharge den Bestimmungen dieses Artikels entspricht; in das genannte Register oder gleichwertige Format werden die einzelnen Vorgänge während der Zeit ihrer Durchführung fortlaufend eingetragen; dieses Register oder Format steht den amtlichen Vertretern der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats während eines nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats vorgesehenen Zeitraums, mindestens aber fünf Jahre lang, zur Verfügung.

(4) Für die Zwecke des Artikels 151 Absatz 3 wird die sachkundige Person darüber hinaus

a) überwachen, dass die an den dezentralen Standorten durchgeführten Herstellungs- oder Testtätigkeiten den Grundsätzen der einschlägigen guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 160 sowie der Zulassung entsprechen;

b) eine schriftliche Bestätigung gemäß Artikel 144 Absatz 2 Unterabsatz 2 vorlegen;

c) der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der dezentrale Standort niedergelassen ist, ein Verzeichnis der Änderungen übermitteln, die in Bezug auf die Angaben in dem gemäß Artikel 148 Absatz 5 übermittelten Registrierungsformblatt vorgenommen wurden.

Alle Änderungen, die sich auf die Qualität oder Sicherheit der Arzneimittel auswirken können, die am dezentralen Standort hergestellt oder geprüft werden, müssen sofort gemeldet werden.

Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 einen delegierten Rechtsakt zur Ergänzung von Unterabsatz 1 Buchstabe c zu erlassen, in dem die Meldung durch die sachkundige Person festgelegt wird.

Artikel 154

Berufsständische Disziplinarordnung

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die sachkundigen Personen nach Artikel 151 ihren Pflichten nachkommen, indem sie entweder geeignete Verwaltungsmaßnahmen treffen oder diese Personen einer berufsständischen Disziplinarordnung unterstellen.

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass die sachkundige Person nach Artikel 151 bei Einleitung eines Verwaltungs- oder Disziplinarverfahrens wegen Verletzung ihrer in Artikel 153 niedergelegten Pflichten vorläufig ihrer Funktion enthoben wird.

Artikel 155

Bescheinigung für die Ausfuhr eines Arzneimittels

(1) Auf Antrag des Herstellers, des Ausführers oder der zuständigen Behörden eines einführenden Drittlandes bescheinigen die Mitgliedstaaten, dass sich der Hersteller eines Arzneimittels im Besitz der Herstellungserlaubnis befindet. Bei der Ausgabe solcher Bescheinigungen werden die Mitgliedstaaten

a) die geltenden Verwaltungsbestimmungen der Weltgesundheitsorganisation einhalten;

b) für zur Ausfuhr bestimmte Arzneimittel, die in ihrem Gebiet bereits zugelassen sind, die von ihnen gemäß Artikel 43 genehmigte Fachinformation bereitstellen.

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

Abschnitt 2

Herstellung, Einfuhr und Vertrieb von Wirkstoffen

Artikel 156

Herstellung von Wirkstoffen

Für die Zwecke dieser Richtlinie umfasst die Herstellung von Wirkstoffen, die bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, sowohl die vollständige und teilweise Herstellung oder Einfuhr eines Wirkstoffs als auch die verschiedenen Einzelvorgänge der Aufteilung, Verpackung oder Aufmachung vor der Verwendung des Wirkstoffs in einem Arzneimittel, einschließlich der Neuverpackung oder neuen Kennzeichnung, wie sie insbesondere von Händlern von Wirkstoffen durchgeführt werden.

Artikel 157

Registrierung von Einführern, Herstellern und Händlern von Wirkstoffen

(1) In der Union niedergelassene Einführer, Hersteller und Händler von Wirkstoffen lassen ihre Tätigkeit bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem sie niedergelassen sind, registrieren.

(2) Das auf elektronischem Wege zu übermittelnde Registrierungsformblatt enthält mindestens folgende Angaben:

a) Name bzw. Firmenname und ständige Anschrift;

b) die Wirkstoffe, die eingeführt, hergestellt oder vertrieben werden sollen;

c) Angaben über die Räumlichkeiten und die technische Ausrüstung für ihre Tätigkeit.

(3) Die in Absatz 1 genannten Personen legen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats das Registrierungsformblatt mindestens 60 Tage vor dem vorgesehenen Beginn ihrer Tätigkeit auf elektronischem Wege vor.

(4) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann aufgrund einer Risikobewertung entscheiden, eine Inspektion vorzunehmen. Kündigt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Antragsteller binnen 60 Tagen ab dem Eingang des Registrierungsformblatts eine Inspektion an, so darf die Tätigkeit nicht aufgenommen werden, bevor die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Antragsteller mitgeteilt hat, dass er die Tätigkeit aufnehmen darf. Hat die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Antragsteller binnen 60 Tagen ab dem Eingang des Registrierungsformblatts keine Inspektion angekündigt, so darf der Antragsteller die Tätigkeit aufnehmen.

(5) Die in Absatz 1 genannten Personen legen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats jährlich auf elektronischem Wege eine Liste der Änderungen vor, die hinsichtlich der im Registrierungsformblatt angegebenen Informationen stattgefunden haben. Alle Änderungen, die sich auf die Qualität oder Sicherheit der hergestellten, eingeführten oder vertriebenen Wirkstoffe auswirken können, müssen sofort gemeldet werden.

(6) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats nimmt die nach Absatz 2 vorgelegten Informationen in die in Artikel 188 Absatz 15 genannte Datenbank der Union auf.

Artikel 158

Voraussetzungen für die Einfuhr von Wirkstoffen

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen geeignete Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Herstellung, die Einfuhr und der Vertrieb von Wirkstoffen auf ihrem Hoheitsgebiet, einschließlich der für die Ausfuhr bestimmten Wirkstoffe, den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe entsprechen, die in den gemäß Artikel 160 erlassenen delegierten Rechtsakten festgelegt sind.

(2) Wirkstoffe dürfen nur eingeführt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

a) Die Wirkstoffe wurden nach Grundsätzen der guten Herstellungspraxis hergestellt, die den von der Union gemäß Artikel 160 festgelegten Grundsätzen zumindest gleichwertig sind, und

b) den Wirkstoffen liegt eine schriftliche Bestätigung der zuständigen Behörde des ausführenden Drittlandes bei, aus der hervorgeht, dass

   i) die Grundsätze der guten Herstellungspraxis, die für den Herstellungsbetrieb gelten, in dem der ausgeführte Wirkstoff hergestellt wird, den von der Union gemäß Artikel 160 festgelegten Grundsätzen zumindest gleichwertig sind;

   ii) dieser Herstellungsbetrieb regelmäßigen strengen und transparenten Kontrollen und Maßnahmen zur wirksamen Durchsetzung der guten Herstellungspraxis unterliegt, einschließlich wiederholter und unangekündigter Inspektionen, durch die gewährleistet wird, dass die öffentliche Gesundheit mindestens in gleichwertigem Maße wie in der Union geschützt wird, und

   iii) falls Verstöße festgestellt werden, Informationen zu solchen Verstößen vom ausführenden Drittstaat unverzüglich an die Union weitergeleitet werden.

(3) Die Voraussetzungen gemäß Absatz 2 Buchstabe b gelten nicht, wenn das ausführende Land in dem Verzeichnis gemäß Artikel 159 Absatz 2 aufgeführt ist.

(4) Die in Absatz 2 Buchstabe b genannten Voraussetzungen können von jeder zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats für einen Zeitraum ausgesetzt werden, der die Geltungsdauer des gemäß Artikel 188 Absatz 13 ausgestellten Zertifikats über die gute Herstellungspraxis übersteigt, wenn ein Herstellungsstandort, der einen zur Ausfuhr bestimmten Wirkstoff herstellt, von der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats inspiziert und seine Einhaltung der gemäß Artikel 160 festgelegten Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis festgestellt wurde.

Artikel 159

Aus Drittländern eingeführte Wirkstoffe

(1) Auf Antrag eines Drittlandes bewertet die Kommission, ob der Regulierungsrahmen dieses Landes für in die Union ausgeführte Wirkstoffe und die entsprechenden Kontrollen und Durchsetzungsmaßnahmen ein Niveau des Schutzes der öffentlichen Gesundheit gewährleisten, das mit jenem in der Union gleichwertig ist.

Die Bewertung erfolgt in Form einer Überprüfung der auf elektronischem Wege eingereichten einschlägigen Unterlagen und muss, sofern nicht Vereinbarungen gemäß Artikel 153 Absatz 2 hinsichtlich dieses Tätigkeitsbereichs bestehen, eine vor Ort durchgeführte Überprüfung des Regulierungssystems des Drittlandes und erforderlichenfalls eine überwachte Inspektion mindestens einer Herstellungsstätte für Wirkstoffe im Drittland umfassen.

(2) Auf der Grundlage der Bewertung gemäß Absatz 1 kann die Kommission Durchführungsrechtsakte erlassen, um das Drittland in eine Liste aufzunehmen und die in Unterabsatz 2 festgelegten Anforderungen anzuwenden. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem Prüfverfahren nach Artikel 214 Absatz 2 erlassen.

Bei der Bewertung des Drittlands gemäß Absatz 1 berücksichtigt die Kommission Folgendes:

a) die Bestimmungen dieses Landes über die gute Herstellungspraxis;

b) die Regelmäßigkeit der Inspektionen zur Überprüfung, ob die gute Herstellungspraxis eingehalten wird;

c) die Wirksamkeit der Durchsetzung der guten Herstellungspraxis;

d) die Regelmäßigkeit und Schnelligkeit, mit der das betreffende Drittland Informationen über die Nichteinhaltung der Bestimmungen durch Wirkstoffhersteller liefern.

(3) Die Kommission überprüft regelmäßig, ob die in Absatz 1 festgelegten Voraussetzungen erfüllt sind. Die erste Überprüfung findet spätestens drei Jahre nach Aufnahme des Drittlandes in die Liste gemäß Absatz 2 statt.

(4) Die Kommission nimmt die Bewertung gemäß Absatz 1 und die Überprüfung gemäß Absatz 3 in Zusammenarbeit mit der Agentur und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten vor.

Abschnitt 3

Grundsätze der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis

Artikel 160

Vorschriften für Arzneimittel und Wirkstoffe

Die Kommission ~~kann~~***ist befugt,*** gemäß Artikel ~~214 Absatz 2 Durchführungsrechtsakte~~***215 delegierte Rechtsakte zu*** erlassen, um diese Richtlinie zu ergänzen, indem sie Folgendes festlegt: **[Abänd. 279]**

a) die Grundsätze der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis für Arzneimittel, gegebenenfalls ergänzt durch spezifische Maßnahmen, die insbesondere für Darreichungsformen, Arzneimittel oder Herstellungstätigkeiten im Einklang mit den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis gelten;

b) die Grundsätze der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe.

ba) die Maßnahmen zur Verringerung der negativen Auswirkungen der Herstellung von Arzneimitteln auf die Umwelt. **[Abänd. 280]**

Diese Grundsätze werden gegebenenfalls im Einklang mit den Grundsätzen bewährter Verfahren festgelegt, die in einem anderen Rechtsrahmen der Union verankert sind.

Artikel 161

Vorschriften für Hilfsstoffe

Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um diese Richtlinie hinsichtlich der formalisierten Risikobewertung im Hinblick auf die Ermittlung der einschlägigen guten Herstellungspraxis für Hilfsstoffe nach Artikel 147 Absatz 2 zu ergänzen. Bei dieser Risikobewertung werden die Erfordernisse anderer angemessener Qualitätssicherungssysteme sowie die Herkunft und die beabsichtigte Verwendung der Hilfsstoffe und vergangene Fälle von Qualitätsmängeln berücksichtigt.

Kapitel XII

Großhandelsvertrieb und Verkauf im Fernabsatz

Abschnitt 1

Großhandelsvertrieb und Vermittlung von Arzneimitteln

Artikel 162

Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln

(1) Unbeschadet des Artikels 5 treffen die Mitgliedstaaten alle erforderlichen Maßnahmen, damit in ihrem Gebiet nur Arzneimittel vertrieben werden, für die nach dem Recht der Union eine Zulassung erteilt worden ist.

(2) Für die Zwecke des Großhandelsvertriebs, einschließlich Lagerung, unterliegen Arzneimittel entweder einer zentralisierten oder einer nationalen Zulassung.

(3) Großhändler, die beabsichtigen, ein Arzneimittel aus einem anderen Mitgliedstaat einzuführen, teilen dem Zulassungsinhaber und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel eingeführt werden soll, ihre Absicht zur Einfuhr des Arzneimittels mit.

(4) Bei Arzneimitteln mit nationaler Zulassung erfolgt die Mitteilung gemäß Absatz 3 an die zuständige Behörde des Mitgliedstaats unbeschadet zusätzlicher Verfahren, die in den Rechtsvorschriften dieses Mitgliedstaats vorgesehen sind, und unbeschadet der Gebühren, die für die Überprüfung der Mitteilung an die zuständige Behörde des Mitgliedstaats zu zahlen sind.

(5) Im Fall von Arzneimitteln mit zentralisierter Zulassung erfolgt die Mitteilung gemäß Absatz 3 an die Agentur durch den Händler; die Agentur ist für die Überprüfung der Einhaltung der Bedingungen, die im Unionsrecht in Bezug auf Arzneimittel und in den Zulassungen festgelegt sind, zuständig. Für diese Überprüfung ist eine Gebühr an die Agentur zu entrichten.

Artikel 163

Genehmigung des Großhandelsvertriebs von Arzneimitteln

(1) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats trifft alle geeigneten Maßnahmen, um sicherzustellen, dass für den Großhandel mit Arzneimitteln eine Genehmigung zur Ausübung der Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers (im Folgenden „Großhandelsgenehmigung“) vorgeschrieben ist. In der Großhandelsgenehmigung ist angegeben, für welche Räumlichkeiten, ~~Arzneimittel~~***Kategorien von Arzneimitteln*** und Großhandelsvertriebsvorgänge sie gilt. **[Abänd. 281]**

(2) Der in Absatz 1 genannten Genehmigung bedarf ferner, wer zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt ist und gleichzeitig aufgrund der einzelstaatlichen Rechtsvorschriften die Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers ausüben darf.

(3) Eine gemäß Artikel 142 erforderliche Herstellungserlaubnis umfasst auch die Genehmigung zum Großhandelsvertrieb der Arzneimittel, auf die sich die Erlaubnis erstreckt. Eine Großhandelsgenehmigung entbindet nicht von der Verpflichtung gemäß Artikel 142, eine Herstellungserlaubnis zu besitzen und die diesbezüglich festgelegten Bedingungen auch dann einzuhalten, wenn die Tätigkeit der Herstellung oder der Einfuhr nur nebenberuflich ausgeübt wird.

(4) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats nimmt die Informationen über die Großhandelsgenehmigungen in die in Artikel 188 Absatz 15 genannte Datenbank der Union auf.

(5) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, die die Großhandelsgenehmigung für Räumlichkeiten im Hoheitsgebiet des Mitgliedstaats erteilt hat, stellt sicher, dass die Kontrollen der Personen, die zur Ausübung einer Tätigkeit als Arzneimittelgroßhändler ermächtigt sind, und die Inspektionen ihrer Räumlichkeiten in angemessenen Zeitabständen durchgeführt werden.

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, die die Großhandelsgenehmigung erteilt hat, setzt diese aus bzw. widerruft sie, wenn die in Artikel 162 niedergelegten Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung nicht mehr erfüllt sind. In diesem Fall setzt der Mitgliedstaat die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.

(6) Ist eine zuständige Behörde eines Mitgliedstaats der Auffassung, dass die Voraussetzungen für die Erteilung einer Großhandelsgenehmigung gemäß Artikel 162 in Bezug auf eine von der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaats erteilte Großhandelsgenehmigung nicht erfüllt werden, so setzt sie die Kommission und die zuständige Behörde des anderen Mitgliedstaats davon unverzüglich in Kenntnis. Die zuständige Behörde des anderen Mitgliedstaats trifft alle Maßnahmen, die sie für erforderlich hält, und teilt der Kommission und der zuständigen Behörde des erstgenannten Mitgliedstaats die getroffenen Entscheidungen und die Gründe dafür mit.

Artikel 164

Anforderungen an eine Großhandelsgenehmigung

(1) Um die Großhandelsgenehmigung zu erlangen, müssen Antragsteller bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats auf elektronischem Wege einen Antrag stellen.

(2) Der Antrag nach Absatz 1 muss folgende Angaben enthalten:

a) eine Bestätigung und einen Nachweis darüber, dass die Antragsteller über geeignete und ausreichende Räumlichkeiten, Anlagen und Einrichtungen verfügen, um eine ordnungsgemäße Lagerung und einen ordnungsgemäßen Vertrieb der Arzneimittel zu gewährleisten;

b) eine Bestätigung und einen Nachweis darüber, dass die Antragsteller über angemessen geschultes Personal und insbesondere über eine als verantwortliche Person benannte sachkundige Person verfügen, deren Qualifikationen den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats genügen;

c) eine Verpflichtung, die den Antragstellern gemäß Artikel 166 obliegenden Verpflichtungen einzuhalten.

Artikel 165

Erteilung einer Großhandelsgenehmigung

(1) Die amtlichen Vertreter der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats führen eine Inspektion durch, um zu bestätigen, dass die Angaben nach Artikel 164 zutreffend sind.

Wird die Richtigkeit der Angaben gemäß Unterabsatz 1 bestätigt, so erteilt oder verweigert die zuständige Behörde des Mitgliedstaats spätestens 90 Tage nach Eingang des gemäß Artikel 164 eingereichten Antrags eine Großhandelsgenehmigung.

(2) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats kann vom Antragsteller verlangen, auf elektronischem Wege alle für die Erteilung der Großhandelsgenehmigung erforderlichen Angaben zu übermitteln. In diesem Fall wird die in Absatz 1 genannte Frist bis zur Vorlage der erforderlichen zusätzlichen Informationen ausgesetzt.

(3) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann eine Großhandelsgenehmigung unter Auflagen erteilen.

(4) Die Großhandelsgenehmigung gilt nur für die in der Genehmigung angegebenen Räumlichkeiten.

Artikel 166

Pflichten des Inhabers der Großhandelsgenehmigung

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Inhaber einer Großhandelsgenehmigung

a) über das Personal verfügen, das den in dem Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen bezüglich des Großhandelsvertriebs entspricht;

b) den amtlichen Vertretern der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats jederzeit Zugang zu ihren in Artikel 164 Absatz 2 Buchstabe a genannten Räumlichkeiten, Anlagen und Einrichtungen gewähren;

c) sich ihre Vorratsbestände an Arzneimitteln – auch durch Finanztransaktionen – nur bei Personen beschaffen, die entweder selbst im Besitz einer Großhandelsgenehmigung in der Union oder einer Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 163 Absatz 3 sind;

d) Arzneimittel – auch durch Finanztransaktionen – nur an Personen abgeben, die entweder selbst Inhaber einer Großhandelsgenehmigung sind oder die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind;

e) gemäß den Anforderungen der in Artikel 67 Absatz 2 Unterabsatz 2 genannten delegierten Rechtsakte überprüfen, dass die von ihnen beschafften Arzneimittel nicht gefälscht sind, indem sie die Sicherheitsmerkmale auf der äußeren Umhüllung kontrollieren;

f) einen Notstandsplan bereithalten, der die wirksame Durchführung jeder Aktion zur Rücknahme eines Arzneimittels vom Markt gewährleistet, die von den zuständigen Behörden angeordnet wird bzw. in Zusammenarbeit mit dem Hersteller oder dem Zulassungsinhaber des betreffenden Arzneimittels erfolgt;

g) für alle Ein- und Ausgänge oder Vermittlungsvorgänge im Zusammenhang mit Arzneimitteln Aufzeichnungen mit folgenden Mindestangaben führen:

   i) Datum des Eingangs, des Ausgangs oder der Vermittlung des Arzneimittels,

   ii) Name des Arzneimittels,

   iii) Menge des erhaltenen, gelieferten oder vermittelten Arzneimittels,

   iv) Namen und Anschrift des Lieferanten bzw. des Empfängers des Arzneimittels,

   v) Chargennummer des Arzneimittels, zumindest bei den Arzneimitteln, die die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 67 tragen;

h) die Aufzeichnungen gemäß Buchstabe g den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten während eines Zeitraums von fünf Jahren zu Prüfungszwecken zur Verfügung halten;

i) die in Artikel 160 festgelegten Grundsätze der guten Vertriebspraxis für Arzneimittel einhalten;

j) ein Qualitätssicherungssystem unterhalten, in dem die Zuständigkeiten und Abläufe sowie die Maßnahmen zum Risikomanagement in Bezug auf ihre Tätigkeiten dargelegt sind;

k) sofort die zuständige Behörde des Mitgliedstaats und gegebenenfalls den Zulassungsinhaber unterrichten, wenn sie Arzneimittel, die sie erhalten oder die ihnen angeboten werden, als gefälscht oder mutmaßlich gefälscht erkennen;

l) ständig die ordnungsgemäße und kontinuierliche Lieferung eines angemessenen Sortiments von Arzneimitteln, das den Anforderungen eines bestimmten geografischen Gebiets genügt, und die Verfügbarkeit dieser Arzneimittel innerhalb des genannten Gebiets innerhalb eines angemessenen, in den nationalen Rechtsvorschriften festzulegenden Zeitraums gewährleisten;

m) mit ***allen einschlägigen Interessenträgern, einschließlich*** den Zulassungsinhabern und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten im Bereich der Versorgungssicherheit zusammenarbeiten. **[Abänd. 282]**

(2) Bei Beschaffung des Arzneimittels bei einem anderen Großhändler überprüfen die das Arzneimittel entgegennehmenden Inhaber einer Großhandelsgenehmigung, ob der liefernde Großhändler die Grundsätze der guten Vertriebspraxis einhält. Dies umfasst die Überprüfung, ob der liefernde Großhändler eine Großhandelsgenehmigung oder eine Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 163 Absatz 3 besitzt.

(3) Bei Beschaffung des Arzneimittels bei einem Hersteller oder Einführer überprüfen die Inhaber einer Großhandelsgenehmigung, ob der Hersteller oder Einführer Inhaber einer Herstellungserlaubnis ist.

(4) Bei Beschaffung des Arzneimittels durch Vermittlung überprüfen die Inhaber der Großhandelsgenehmigung, ob der Arzneimittelvermittler den Anforderungen nach Artikel 171 genügt.

Artikel 167

Verpflichtung zur Abgabe von Arzneimitteln

(1) Bei der Lieferung von Arzneimitteln an Apotheker und Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, erlegen die Mitgliedstaaten dem Inhaber einer von einem anderen Mitgliedstaat erteilten Großhandelsgenehmigung keine strengeren Verpflichtungen – insbesondere gemeinwirtschaftliche Verpflichtungen – auf als den von ihnen selbst zur Ausübung einer entsprechenden Tätigkeit befugten Personen.

(2) Die Großhändler, die ein in einem Mitgliedstaat in Verkehr gebrachtes Arzneimittel vertreiben, stellen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels für Apotheken und zur Abgabe von Arzneimitteln ermächtigte Personen sicher, damit der Bedarf der Patienten in dem betreffenden Mitgliedstaat gedeckt ist.

(3) Die Regelungen zur Durchführung dieses Artikels müssen darüber hinaus im Einklang mit den Bestimmungen des Vertrags, insbesondere mit den Bestimmungen über den freien Warenverkehr und den freien Wettbewerb, durch Gründe des Schutzes der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigt sein und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.

Artikel 168

Begleitunterlagen der gelieferten Arzneimitteln

(1) Bei allen Lieferungen von Arzneimitteln an Personen, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, ~~muss~~***legt*** der Großhändler mit Genehmigung ein Dokument ~~beifügen~~***vor***, ***das in elektronischer Form vorgelegt werden kann und*** dem sich Folgendes entnehmen lässt: **[Abänd. 283]**

a) das Datum der Lieferung,

b) der Name und die Darreichungsform des Arzneimittels,

c) die Menge des gelieferten Arzneimittels,

d) der Name und die Anschrift des Lieferanten und des Empfängers des Arzneimittels,

e) die Chargennummer des Arzneimittels, zumindest bei den Arzneimitteln, die die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 67 tragen.

(2) Die Mitgliedstaaten treffen alle geeigneten Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, Angaben machen können, mit denen sich der Vertriebsweg jedes einzelnen Medikaments zurückverfolgen lässt.

Artikel 169

Nationale Anforderungen an den Großhandelsvertrieb

Die Bestimmungen dieses Kapitels lassen die strengeren Anforderungen unberührt, die die Mitgliedstaaten an den Großhandelsvertrieb folgender Erzeugnisse stellen:

a) Narkotika oder psychotrope Stoffe,

b) Arzneimittel aus Blut,

c) immunologische Arzneimittel und

d) radioaktive Arzneimittel.

Artikel 170

Großhandelsvertrieb an Drittländer

Im Fall des Großhandelsvertriebs von Arzneimitteln an Drittländer gelten Artikel 162 und Artikel 166 Absatz 1 Buchstabe c nicht.

Liefern Großhändler Arzneimittel an Personen in Drittländern, sorgen sie dafür, dass eine solche Lieferung nur an Personen erfolgt, die ermächtigt oder befugt sind, Arzneimittel zum Großhandel oder zur Abgabe an die Öffentlichkeit gemäß den anwendbaren Rechts- und Verwaltungsvorschriften des betreffenden Drittlandes zu erhalten.

Artikel 168 gilt für die Lieferung von Arzneimitteln an Personen in Drittländern, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.

Artikel 171

Vermittlung von Arzneimitteln

(1) Personen, die Arzneimittel vermitteln, gewährleisten, dass für die vermittelten Arzneimittel eine gültige Zulassung besteht.

Personen, die Arzneimittel vermitteln, müssen über eine ständige Anschrift oder Kontaktdaten in der Union verfügen, sodass den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die exakte Identifizierung, Standortermittlung, Kommunikation und Überwachung ihrer Tätigkeiten ermöglicht wird.

Die in Artikel 166 Absatz 1 Buchstaben e bis j festgelegten Anforderungen gelten für die Vermittlung von Arzneimitteln entsprechend.

(2) Eine Person darf Arzneimittel nur vermitteln, wenn sie bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem sie ihre ständige Anschrift nach Absatz 1 Unterabsatz 2 hat, registriert ist. Die Person muss der zuständigen Behörde auf elektronischem Wege mindestens ihren Namen, ihren Firmennamen und ihre ständige Anschrift vorlegen, um registriert zu werden. Sie teilt der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats Änderungen dieser Angaben unverzüglich auf elektronischem Wege mit.

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats nimmt die in Unterabsatz 1 genannten Informationen in ein öffentlich zugängliches Register auf.

(3) Die in Artikel 160 genannten Grundsätze müssen besondere Bestimmungen über die Vermittlung von Arzneimitteln enthalten.

(4) Die in Artikel 188 genannten Inspektionen werden unter der Verantwortung des Mitgliedstaats durchgeführt, in dem die Person, die Arzneimittel vermittelt, registriert ist.

Erfüllt eine Person, die Arzneimittel vermittelt, nicht die Anforderungen dieses Artikels, kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats entscheiden, diese Person aus dem Register nach Absatz 2 zu streichen. In diesem Fall setzt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats die betroffene Person davon in Kenntnis.

Abschnitt 2

Verkauf an die Öffentlichkeit im Fernabsatz

Artikel 172

Allgemeine Anforderungen an den Fernabsatz

(1) Unbeschadet der nationalen Rechtsvorschriften, mit denen das Angebot verschreibungspflichtiger Arzneimittel an die Öffentlichkeit zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft verboten wird, stellen die Mitgliedstaaten sicher, dass das Angebot von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste, die in der Richtlinie (EU) 2015/1535 des Europäischen Parlaments und des Rates [52] über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der technischen Vorschriften und der Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft festgelegt sind, unter folgenden Bedingungen erfolgt:

a) Die natürliche oder juristische Person, die ein Arzneimittel anbietet, ist zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit, auch im Fernabsatz, entsprechend den nationalen Rechtsvorschriften des Mitgliedstaats, in dem diese Person niedergelassen ist, ermächtigt oder befugt ***und erfüllt, sofern zutreffend, die Bedingungen nach Absatz 2 dieses Artikels***. **[Abänd. 284]**

b) Die unter Buchstabe a genannte Person hat dem Mitgliedstaat, in dem diese Person niedergelassen ist, mindestens folgende Angaben mitgeteilt:

   i) Name oder Firmenname und ständige Anschrift des Ortes der Tätigkeit, von dem aus diese Arzneimittel geliefert werden;

   ii) Datum des Beginns des Anbietens von Arzneimitteln zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft an die Öffentlichkeit;

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

iii) die Adresse der zu diesem Zweck genutzten Internetseite und alle einschlägigen Informationen, die zur Identifizierung dieser Internetseite notwendig sind;

iv) gegebenenfalls den Verschreibungsstatus gemäß Kapitel IV des Arzneimittels, das der Öffentlichkeit zum Verkauf im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft angeboten wird.

Diese Angaben werden gegebenenfalls aktualisiert.

c) Das Arzneimittel entspricht den nationalen Rechtsvorschriften des Bestimmungsmitgliedstaats gemäß Artikel 5 Absatz 1.

d) Unbeschadet der in der Richtlinie 2000/31/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([53]) festgelegten Informationsanforderungen enthält die Internetseite, auf der Arzneimittel angeboten werden, mindestens Folgendes:

i) die Kontaktdaten der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder der Behörde, der gemäß Buchstabe b Angaben mitgeteilt wurden;

ii) einen Hyperlink zu der in Artikel 174 genannten Internetseite des Niederlassungsmitgliedstaates;

iii) das in Artikel 173 genannte gemeinsame Logo, das auf jeder Seite der Internetseite, die sich auf das Angebot von Arzneimitteln zum Verkauf im Fernabsatz an die Öffentlichkeit bezieht, gut sichtbar angezeigt wird. Das gemeinsame Logo enthält einen Hyperlink zu dem Eintrag der Person in der in Artikel 174 Absatz 1 Buchstabe c genannten Liste.

(2) Die Mitgliedstaaten können aus Gründen des Schutzes der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigte Bedingungen für den auf ihrem Hoheitsgebiet durchgeführten Einzelhandelsvertrieb von Arzneimitteln aufstellen, die im Fernabsatz durch Dienste der Informationsgesellschaft an die Öffentlichkeit verkauft werden.

(3) Unbeschadet der Richtlinie 2000/31/EG und der in diesem Abschnitt festgelegten Anforderungen ergreifen die Mitgliedstaaten die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen andere als die in Absatz 1 genannten Personen, die Arzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz an die Öffentlichkeit durch Dienste der Informationsgesellschaft anbieten und in ihrem Hoheitsgebiet tätig sind, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.

Artikel 173

Anforderungen an das gemeinsame Logo

(1) Es wird ein gemeinsames Logo geschaffen, das in der gesamten Union erkennbar ist, und anhand dessen der Mitgliedstaat ermittelt werden kann, in dem die Person, die das Arzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz an die Öffentlichkeit anbietet, niedergelassen ist. Das Logo wird auf Internetseiten, auf denen Arzneimittel gemäß Artikel 172 Absatz 1 Buchstabe d zum Verkauf im Fernabsatz an die Öffentlichkeit angeboten werden, deutlich abgebildet.

(2) Um die Verwendung des gemeinsamen Logos zu harmonisieren, erlässt die Kommission Durchführungsrechtsakte in Bezug auf

a) die technischen, elektronischen und kryptografischen Anforderungen, aufgrund derer die Echtheit des gemeinsamen Logos überprüft werden kann,

b) die Gestaltung des gemeinsamen Logos.

Diese Durchführungsrechtsakte werden erforderlichenfalls geändert, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 214 Absatz 2 genannten Verfahren angenommen.

Artikel 174

Informationen über die Abgabe an die Öffentlichkeit im Fernabsatz

(1) Jeder Mitgliedstaat richtet eine Internetseite ein, die mindestens Folgendes enthält:

a) Angaben zu den auf das Angebot von Arzneimitteln zum Verkauf im Fernabsatz an die Öffentlichkeit durch Dienste der Informationsgesellschaft anwendbaren nationalen Rechtsvorschriften, einschließlich Angaben darüber, dass es Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten in Bezug auf die Klassifizierung von Arzneimitteln und die Bedingungen für ihre Lieferung geben kann;

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

b) Angaben über den Zweck des gemeinsamen Logos;

c) die Liste der Personen, die Arzneimittel zum Verkauf im Fernabsatz an die Öffentlichkeit durch Dienste der Informationsgesellschaft gemäß Artikel 172 anbieten, und ihre Adressen der Internetseiten;

d) Hintergrundinformationen über die Gefahren durch Arzneimittel, die durch Dienste der Informationsgesellschaft illegal an die Öffentlichkeit abgegeben werden.

Diese Website enthält einen Hyperlink zu der in Absatz 2 genannten Internetseite.

(2) Die Agentur richtet eine Internetseite ein, die die in Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstaben b und d aufgeführten Angaben, Angaben über die Rechtsvorschriften der Union über gefälschte Arzneimittel und Hyperlinks zu den in Absatz 1 genannten Internetseiten der Mitgliedstaaten enthält. Auf der Internetseite der Agentur wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Internetseiten der Mitgliedstaaten Angaben über die Personen enthalten, die in dem entsprechenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln im Fernabsatz ermächtigt oder befugt sind.

(3) Die Kommission führt in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden Kampagnen zur Aufklärung der Öffentlichkeit über die von gefälschten Arzneimitteln ausgehenden Gefahren durch oder fördert diese Kampagnen. Mit diesen Kampagnen sollen die Verbraucher stärker für die Gefahren durch im Fernabsatz illegal abgegebene Arzneimittel sensibilisiert und besser über die Funktionsweise des gemeinsamen Logos und der Internetseiten nach den Absätzen 1 und 2 informiert werden.

Kapitel XIII

Werbung

Artikel 175

Begriffsbestimmung von „Werbung für Arzneimittel“

(1) Im Sinne dieses Kapitels gelten als „Werbung für Arzneimittel“ alle Maßnahmen zur Information, zur Marktuntersuchung und zur Schaffung von Anreizen mit dem Ziel, die Verschreibung, die Abgabe, den Verkauf oder den Verbrauch von Arzneimitteln zu fördern.

Sie umfasst insbesondere:

a) die Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel;

b) die Arzneimittelwerbung bei Personen, die zur Verschreibung, Verabreichung oder zur Abgabe von Arzneimitteln qualifiziert sind;

c) den Besuch von Arzneimittelvertretern bei Personen, die zur Verschreibung von Arzneimitteln qualifiziert sind;

d) die Lieferung von Arzneimittelmustern;

e) Anreize zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln durch das Gewähren, Anbieten oder Versprechen von finanziellen oder materiellen Vorteilen~~, außer diese sind von geringem Wert~~; **[Abänd. 285]**

f) das Sponsern von Verkaufsförderungstagungen, an denen Personen teilnehmen, die zur Verschreibung oder zur Abgabe von Arzneimitteln qualifiziert sind;

g) das Sponsern wissenschaftlicher Kongresse, an denen Personen teilnehmen, die zur Verschreibung oder zur Abgabe von Arzneimitteln qualifiziert sind, insbesondere die Übernahme der Reise- und Aufenthaltskosten dieser Personen;

h) Werbung für Arzneimittel, die sich nicht auf bestimmte Arzneimittel bezieht.

(2) Dieses Kapitel betrifft nicht

a) die Kennzeichnung und die Packungsbeilage, die den Bestimmungen des Kapitels VI unterliegen;

b) den Schriftwechsel und gegebenenfalls alle Unterlagen, die nicht Werbezwecken dienen und die zur Beantwortung einer konkreten Anfrage über ein bestimmtes Arzneimittel erforderlich sind;

c) die konkreten Angaben und die Unterlagen, die beispielsweise Änderungen der Verpackung, Warnungen vor Nebenwirkungen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung sowie Verkaufskataloge und Preislisten betreffen, sofern diese keine Angaben über das Arzneimittel enthalten;

d) Informationen über die Gesundheit oder Krankheiten des Menschen, sofern darin nicht, auch nicht in indirekter Weise, auf ein Arzneimittel Bezug genommen wird.

Artikel 176

Allgemeine Bestimmungen über die Werbung für Arzneimittel

(1) Die Mitgliedstaaten untersagen die Werbung für ein Arzneimittel, für das keine Zulassung erteilt worden ist.

(2) Alle Elemente der Arzneimittelwerbung müssen mit der Fachinformation des Arzneimittels vereinbar sein.

(3) Die Arzneimittelwerbung

a) muss einen zweckmäßigen Einsatz des Arzneimittels fördern, indem sie seine Eigenschaften objektiv und ohne Übertreibung darstellt;

b) ist genau, überprüfbar und darf nicht irreführend sein.

ba) darf nicht zu einer übermäßigen oder missbräuchlichen Verwendung des Arzneimittels verleiten. **[Abänd. 286]**

(4) Jede Form der Werbung, mit der ein anderes Arzneimittel in ein negatives Licht gerückt werden soll, ist verboten. Werbung, mit der angedeutet wird, dass ein Arzneimittel sicherer oder wirksamer sei als ein anderes Arzneimittel, ist ebenfalls verboten, es sei denn, dies wird durch die Fachinformation ***in Bezug auf die jeweiligen Indikationen und die jeweilige Patientengruppe*** belegt und gestützt. **[Abänd. 287]**

Artikel 177

Einschränkungen hinsichtlich der Werbung für Arzneimittel

(1) Die Mitgliedstaaten verbieten die Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel, die

a) gemäß Kapitel IV nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen;

b) als psychotrope Substanzen oder Suchtstoffe im Sinne internationaler Übereinkommen eingestufte Stoffe enthalten.

ba) Antibiotika oder antimikrobielle Mittel sind, bei denen gemäß Artikel 51 Absatz 1a das Risiko einer antimikrobiellen Resistenz festgestellt wurde. **[Abänd. 288]**

(2) Für Arzneimittel, die nach ihrer Zusammensetzung und Zweckbestimmung so beschaffen und konzipiert sind, dass sie ~~ohne Tätigwerden eines Arztes für die Diagnose, Verschreibung oder Überwachung der Behandlung~~, erforderlichenfalls nach Beratung durch den Apotheker, verwendet werden können, ***ohne dass in Bezug auf die Diagnose, Verschreibung oder Überwachung der Behandlung ein Angehöriger der Gesundheitsberufe tätig wird,*** kann Öffentlichkeitswerbung erfolgen. **[Abänd. 289]**

(3) Die Mitgliedstaaten sind berechtigt, in ihrem Gebiet die Öffentlichkeitswerbung für erstattungsfähige Arzneimittel zu untersagen.

(4) Das Verbot nach Absatz 1 gilt nicht für die von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten genehmigten Impfkampagnen ~~der Industrie~~. **[Abänd. 290]**

(5) Das Verbot nach Absatz 1 gilt unbeschadet des Artikels 21 der Richtlinie 2010/13/EU.

(6) Die Mitgliedstaaten untersagen die direkte Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit durch die Industrie zum Zwecke der Verkaufsförderung.

Artikel 178

Öffentlichkeitswerbung

(1) Unbeschadet des Artikels 177 muss jede Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel

a) so gestaltet sein, dass der Werbecharakter der Mitteilung deutlich zum Ausdruck kommt und das Produkt klar als Arzneimittel dargestellt wird;

b) mindestens folgende Informationen enthalten:

i) den Namen des Arzneimittels sowie die gebräuchliche Bezeichnung, wenn das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält;

ii) die für eine sinnvolle Anwendung ***und ordnungsgemäße Entsorgung*** des Arzneimittels ~~unerlässlichen~~***erforderlichen*** Informationen; **[Abänd. 291]**

iii) eine ausdrückliche und gut erkennbare Aufforderung, die Hinweise auf der Packungsbeilage bzw. auf der äußeren Umhüllung aufmerksam zu lesen ***und sich für zusätzliche Informationen an einen Arzt oder Apotheker zu wenden***. **[Abänd. 292]**

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass die Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel abweichend von Absatz 1 nur den Namen des Arzneimittels oder seinen Wirkstoff oder das Warenzeichen enthalten muss, wenn ihr Zweck ausschließlich darin besteht, an diesen bzw. dieses zu erinnern.

(2a) Die Kommission erlässt gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zur Ergänzung dieser Richtlinie, in denen die Anforderungen in Bezug auf die direkte und indirekte Werbung für Arzneimittel über soziale Medien und andere Medienplattformen sowie Produktplatzierungen durch Prominente und Influencer festgelegt werden. **[Abänd. 293]**

Artikel 179

Einschränkungen hinsichtlich der Öffentlichkeitswerbung

(1) Die Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel darf keine Elemente enthalten, die

a) eine ärztliche Untersuchung oder einen chirurgischen Eingriff als überflüssig erscheinen lassen, insbesondere dadurch, dass sie eine Diagnose anbieten oder eine Behandlung auf dem Korrespondenzwege empfehlen;

b) nahelegen, dass die Wirkung des Arzneimittels ohne Nebenwirkungen garantiert wird oder einer anderen Behandlung oder einem anderen Arzneimittel entspricht oder überlegen ist;

c) nahelegen, dass die normale gute Gesundheit des Patienten durch die Verwendung des Arzneimittels verbessert werden könnte;

d) nahelegen, dass die normale gute Gesundheit des Patienten im Falle der Nichtverwendung des Arzneimittels beeinträchtigt werden könnte;

e) ausschließlich oder hauptsächlich an Kinder gerichtet sind;

f) sich auf eine Empfehlung von Wissenschaftlern, von im Gesundheitswesen tätigen Personen oder von Personen beziehen, die weder Wissenschaftler noch im Gesundheitswesen tätige Personen sind, die aber aufgrund ihrer Bekanntheit zum Arzneimittelverbrauch anregen können;

g) das Arzneimittel einem Lebensmittel, einem kosmetischen Mittel oder anderen Gebrauchsgütern gleichsetzen;

h) nahelegen, die Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels sei darauf zurückzuführen, dass es sich um ein Naturprodukt ***oder nicht um ein chemisches Produkt*** handle; **[Abänd. 294]**

i) durch eine ausführliche Beschreibung oder Darstellung der Anamnese zu einer falschen Selbstdiagnose verleiten könnten;

j) sich in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise auf Genesungsbescheinigungen beziehen;

k) in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise bildliche Darstellungen der Veränderungen des menschlichen Körpers aufgrund von Krankheiten oder Schädigungen oder der Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Körper oder in Körperteilen verwenden.

(2) Das Verbot nach Absatz 1 Buchstabe d gilt nicht für die in Artikel 177 Absatz 4 genannten Impfkampagnen.

Artikel 180

Werbung bei zur Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Personen

(1) Jede Werbung für ein Arzneimittel bei den zu seiner Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe qualifizierten Personen muss Folgendes enthalten:

a) die wesentlichen Informationen im Einklang mit der Fachinformation des Arzneimittels;

b) den Verschreibungsstatus für die Abgabe des Arzneimittels.

Die Mitgliedstaaten können ferner vorschreiben, dass diese Werbung den Einzelhandelsverkaufspreis oder Richtpreis der verschiedenen Packungen und die Erstattungsbedingungen der Sozialversicherungsträger umfasst.

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass die Werbung für ein Arzneimittel bei den zu seiner Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe qualifizierten Personen abweichend von Absatz 1 nur den Namen des Arzneimittels oder gegebenenfalls seinen internationalen Freinamen oder das Warenzeichen enthalten muss, wenn ihr Zweck ausschließlich darin besteht, an diesen bzw. dieses zu erinnern.

Artikel 181

Begleitunterlagen für Werbung bei zur Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Personen

(1) Alle Unterlagen über ein Arzneimittel, die im Rahmen der Verkaufsförderung für dieses Arzneimittel an die zur Verschreibung, Verabreichung oder Abgabe qualifizierten Personen abgegeben werden, müssen mindestens die in Artikel 180 Absatz 1 genannten Informationen einschließen, sowie die Angabe des Zeitpunkts, zu dem die Unterlagen erstellt oder zuletzt geändert worden sind.

(2) Alle in den in Absatz 1 genannten Unterlagen enthaltenen Informationen müssen genau, aktuell, überprüfbar und vollständig genug sein, um dem Empfänger die Möglichkeit zu geben, sich persönlich ein Bild von dem therapeutischen Wert des Arzneimittels zu machen.

(3) Die aus medizinischen Zeitschriften oder wissenschaftlichen Werken entnommenen Zitate, Tabellen und sonstigen Illustrationen, die in den in Absatz 1 genannten Unterlagen verwendet werden, müssen wortgetreu übernommen werden; dabei ist die genaue Quelle anzugeben.

Artikel 182

Pflichten im Zusammenhang mit Arzneimittelvertretern

(1) Arzneimittelvertreter müssen von ihrem jeweiligen Arbeitgeber entsprechend ausgebildet werden und über ausreichende Kenntnisse verfügen, um genaue und möglichst vollständige Auskünfte über die Arzneimittel zu erteilen, die sie anbieten. Die von Arzneimittelvertretern bereitgestellten Informationen müssen Artikel 176 entsprechen.

(2) Bei jedem Besuch müssen die Arzneimittelvertreter der besuchten Person für jedes Arzneimittel, das sie anbieten, die Fachinformation des Arzneimittels vorlegen, die um die Informationen zum Verkaufspreis und zu den Erstattungsbedingungen im Sinne von Artikel 180 Absatz 1 Unterabsatz 2 ergänzt wurde, wenn dies nach den Rechtsvorschriften des Mitgliedstaats gestattet ist.

(3) Die Arzneimittelvertreter müssen der in Artikel 187 Absatz 1 genannten wissenschaftlichen Stelle alle Angaben über die Anwendung der Arzneimittel, für die sie Werbung treiben, vorlegen, insbesondere mit Bezug auf die Nebenwirkungen, die ihnen von den besuchten Personen gemeldet werden.

Artikel 183

Verkaufsförderung von Arzneimitteln

(1) Im Rahmen der Verkaufsförderung für Arzneimittel bei den zu ihrer Verschreibung oder Abgabe qualifizierten Personen ist es verboten, diesen eine Prämie, finanzielle oder materielle Vorteile zu gewähren, anzubieten oder zu versprechen~~, es sei denn, sie sind von geringem Wert und für die medizinische oder pharmazeutische Praxis von Belang~~. **[Abänd. 295]**

(2) Der Repräsentationsaufwand im Zusammenhang mit Veranstaltungen zur Verkaufsförderung muss immer streng auf deren Hauptzweck begrenzt sein und darf nicht anderen Personen als den zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Personen gelten.

(3) Die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Personen dürfen keine der aufgrund von Absatz 1 untersagten oder im Widerspruch zu Absatz 2 stehenden Anreize verlangen oder annehmen.

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

Artikel 184

Repräsentationsaufwand bei wissenschaftlichen Veranstaltungen

Die Bestimmungen des Artikels 183 Absatz 1 stehen der direkten oder indirekten Bewirtung bei ausschließlich berufsbezogenen und wissenschaftlichen Veranstaltungen nicht entgegen. Der entsprechende Repräsentationsaufwand muss immer streng auf den wissenschaftlichen Hauptzweck der Veranstaltung begrenzt sein. Er darf nicht anderen Personen als den zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Personen gelten.

Artikel 185

Bereitstellung von Mustern von Arzneimitteln

(1) Gratismuster von Arzneimitteln dürfen nur ausnahmsweise unter folgenden Voraussetzungen an die zur Verschreibung qualifizierte Personen abgegeben werden:

a) die Anzahl von Mustern von jedem Arzneimittel pro Jahr und je Verschreiber muss begrenzt sein;

b) Muster dürfen nur auf schriftliches Ersuchen mit Datum und Unterschrift der zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln qualifizierten Person bereitgestellt werden;

c) bei den zur Abgabe der Muster qualifizierten Personen muss ein angemessenes System für die Durchführung der Kontrolle und die Feststellung der Verantwortlichkeit bestehen;

d) das Muster darf nicht größer sein als die kleinste im Handel erhältliche Packung;

e) das Muster muss die Aufschrift „unverkäufliches Gratisärztemuster" oder eine Angabe mit gleicher Bedeutung tragen;

f) dem Muster ist eine Kopie der Fachinformation des Arzneimittels beizufügen;

g) es dürfen keine Muster von Arzneimitteln bereitgestellt werden, die als ***Antibiotika,*** psychotrope Substanzen oder Suchtstoffe im Sinne der internationalen Übereinkommen eingestufte Stoffe enthalten. **[Abänd. 296]**

(2) In Ausnahmefällen können vorbehaltlich der Bedingungen des Absatzes 1 auch Gratismuster von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln an zu ihrer Abgabe qualifizierte Personen abgegeben werden.

(3) Ferner können die Mitgliedstaaten die Abgabe von Mustern bestimmter Arzneimittel weiter einschränken.

Artikel 186

Umsetzung der für die Werbung geltenden Bestimmungen durch die Mitgliedstaaten

(1) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass geeignete und wirksame Mittel zur Überwachung der Arzneimittelwerbung verfügbar sind. Diese Mittel~~, die~~ ***beruhen zumindest in Bezug auf die an die Öffentlichkeit gerichtete Werbung*** auf einem System der Vorabkontrolle ~~beruhen können, müssen~~***und umfassen*** auf jeden Fall Rechtsvorschriften ~~umfassen~~, denen zufolge Personen oder Stellen, die nach einzelstaatlichem Recht ein berechtigtes Interesse am Verbot einer gegen dieses Kapitel verstoßenden Werbung haben, gegen diese Werbung Klage erheben oder bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats gegen sie vorgehen können, die befugt ist, entweder über Beschwerden zu entscheiden oder geeignete gerichtliche Schritte einzuleiten. **[Abänd. 297]**

(2) Im Rahmen der in Absatz 1 genannten Rechtsvorschriften übertragen die Mitgliedstaaten den Gerichten oder zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die notwendigen Befugnisse, die es ihnen – falls sie diese Maßnahmen unter Berücksichtigung aller betroffenen Interessen und insbesondere des Allgemeininteresses für notwendig halten – ermöglichen,

a) die Einstellung einer irreführenden Werbung anzuordnen oder geeignete Schritte einzuleiten, um die Einstellung dieser Werbung anordnen zu lassen, oder

b) eine solche Werbung zu verbieten oder geeignete Schritte zu unternehmen, um die irreführende Werbung verbieten zu lassen, wenn sie noch nicht veröffentlicht ist, ihre Veröffentlichung jedoch unmittelbar bevorsteht.

Die Mitgliedstaaten übertragen den Gerichten oder zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die in Unterabsatz 1 Buchstaben a und b genannten Befugnisse, und zwar auch ohne Nachweis eines tatsächlichen Verlustes oder Schadens oder eines Vorsatzes oder einer Fahrlässigkeit des Werbenden.

(3) Die Mitgliedstaaten sehen ferner vor, dass die in Absatz 2 genannten Maßnahmen im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens mit vorläufiger Wirkung oder mit endgültiger Wirkung angeordnet werden können.

Es steht den einzelnen Mitgliedstaaten frei, sich für eine der beiden in Unterabsatz 1 genannten Optionen zu entscheiden.

(4) Die Mitgliedstaaten können den Gerichten oder den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten Befugnisse übertragen, die es ihnen zur Beseitigung fortdauernder Wirkungen einer irreführenden Werbung, deren Einstellung durch rechtskräftige Entscheidung angeordnet worden ist, ermöglichen,

a) die Veröffentlichung dieser Entscheidung ganz oder auszugsweise und in der von ihnen für angemessen erachteten Form zu verlangen;

b) zu verlangen, dass außerdem eine Berichtigung veröffentlicht wird.

(4a) Die Mitgliedstaaten erstellen und führen ein nationales Transparenzregister für Wertübertragungen im Zusammenhang mit den in den Artikeln 175, 177, 180 und 182 bis 185 genannten Werbemaßnahmen, die sich an zur Verschreibung von Arzneimitteln befugte Personen richten. Die Kommission veröffentlicht auf ihrer Website eine Liste mit Verweisen auf alle nationalen Register. **[Abänd. 298]**

(4b) Die nationalen Register nach Absatz 4a dieses Artikels enthalten mindestens die folgenden Informationen:

a) den Namen des Zulassungsinhabers;

b) den Namen der Person, die zur Verschreibung von Arzneimitteln befugt ist;

c) das betreffende Arzneimittel;

d) die Art der Werbemaßnahme nach Artikel 175 Absatz 1 Unterabsatz 2 Buchstaben b bis g und Artikel 184;

e) den monetären Wert. **[Abänd. 299]**

(4c) Die Zulassungsinhaber ziehen zur Übermittlung der in Absatz 4b genannten Informationen in Bezug auf jede Person, die in dem Mitgliedstaat, in dem eine derartige Maßnahme stattfindet, zur Verschreibung von Arzneimitteln befugt ist, das in Absatz 4a genannte nationale Transparenzregister heran. **[Abänd. 300]**

(5) Die Absätze 1 bis **4** ***4c*** schließen die freiwillige Kontrolle der Arzneimittelwerbung durch Stellen der freiwilligen Selbstkontrolle ~~und die Inanspruchnahme solcher Stellen~~ nicht aus~~, sofern – zusätzlich zu den in Absatz 1 genannten gerichtlichen Verfahren oder Verwaltungsverfahren – Verfahren vor derartigen Stellen bestehen~~. **[Abänd. 301]**

Artikel 187

Umsetzung der für die Werbung geltenden Bestimmungen durch den Zulassungsinhaber

(1) Die Zulassungsinhaber errichten innerhalb ihres Unternehmens oder ihrer Einrichtung ohne Erwerbszweck eine wissenschaftliche Stelle, die mit der Information über die von ihnen in den Verkehr gebrachten Arzneimittel beauftragt wird.

(2) Die Zulassungsinhaber

a) halten ein Exemplar jedes von ihrem Unternehmen oder ihrer Einrichtung ohne Erwerbszweck verbreiteten Werbetextes sowie ein Datenblatt mit Angabe des Empfängers, der Verbreitungsart und des Datums der ersten Verbreitung zur Verfügung der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder der für die Überwachung der Arzneimittelwerbung verantwortlichen Stellen oder übermitteln ihnen diese Unterlagen;

b) vergewissern sich, dass die von ihrem Unternehmen oder ihrer Einrichtung ohne Erwerbszweck durchgeführte Arzneimittelwerbung diesem Kapitel entspricht;

c) prüfen, ob die von ihrem Unternehmen oder ihrer Einrichtung ohne Erwerbszweck beschäftigten Arzneimittelvertreter sachgemäß ausgebildet sind und die ihnen aufgrund von Artikel 182 Absätze 2 und 3 obliegenden Verpflichtungen einhalten;

d) geben den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder den für die Überwachung der Arzneimittelwerbung verantwortlichen Stellen die Informationen und die Hilfe, die sie zur Durchführung ihres Auftrags benötigen;

da) Tätigkeiten gemäß Artikel 186 Absatz 4c an die nationalen Register zu melden; **[Abänd. 302]**

e) sorgen dafür, dass die Anordnungen der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder der für die Überwachung der Arzneimittelwerbung verantwortlichen Stellen unverzüglich und vollständig befolgt werden.

(3) Die Mitgliedstaaten untersagen nicht die gemeinsame Verkaufsförderung eines Arzneimittels durch die Zulassungsinhaber und ein oder mehrere von diesen benannte Unternehmen.

Kapitel XIV

Überwachung und Kontrollen

Abschnitt 1

Überwachung

Artikel 188

System der Überwachung und Inspektionen

(1) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats stellt in Zusammenarbeit mit der Agentur und gegebenenfalls mit anderen Mitgliedstaaten die Einhaltung der Vorschriften dieser Richtlinie, insbesondere der in den Artikeln 160 und 161 genannten Grundsätze der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis, sicher.

Für die Zwecke von Unterabsatz 1 muss die zuständige Behörde des Mitgliedstaats über ein System der Überwachung verfügen, das folgende Maßnahmen umfasst:

a) angekündigte und gegebenenfalls unangekündigte Vor-Ort-Inspektionen;

b) Ferninspektionen, sofern dies gerechtfertigt ist;

c) Maßnahmen zur Kontrolle der Einhaltung der Vorschriften;

d) die wirksame Weiterverfolgung der unter den Buchstaben a, b und c genannten Maßnahmen.

(2) Die zuständigen Behörden des betreffenden Mitgliedstaats und die Agentur tauschen Informationen über die geplanten oder bereits durchgeführten Inspektionen gemäß Absatz 1 Unterabsatz 2 Buchstaben a und b aus und arbeiten bei der Koordinierung dieser Inspektionen zusammen.

(3) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats stellt sicher, dass die Maßnahmen nach Absatz 1 Unterabsatz 2 von den amtlichen Vertretern der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats folgendermaßen durchgeführt werden:

a) in angemessenen Zeitabständen auf der Grundlage eines gegebenen Risikos in den Räumlichkeiten oder in Bezug auf die Tätigkeiten der in der Union oder in Drittländern niedergelassenen Arzneimittelhersteller, gegebenenfalls auch an einem/mehreren zentralen oder dezentralen Standort(en), sowie in den Räumlichkeiten oder in Bezug auf die Tätigkeiten von in der Union niedergelassenen Arzneimittelgroßhändlern;

b) in angemessenen Zeitabständen auf der Grundlage eines gegebenen Risikos in den Räumlichkeiten oder in Bezug auf die Tätigkeiten der in der Union oder in Drittländern niedergelassenen Wirkstoffhersteller sowie in den Räumlichkeiten oder in Bezug auf die Tätigkeiten von in der Union niedergelassenen Einführern oder Händlern von Wirkstoffen.

(4) Zur Bestimmung der angemessenen Zeitabstände auf der Grundlage eines gegebenen Risikos nach Absatz 3 Buchstabe b kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats

a) sich auf Inspektionsberichte vertrauenswürdiger Nicht-EU-Regulierungsbehörden stützen;

b) berücksichtigen, ob der Wirkstoffhersteller in einem Drittland ansässig ist, das in der Liste gemäß Artikel 159 Absatz 2 aufgeführt ist.

(5) Wenn ~~die zuständige Behörde des Mitgliedstaats~~***sie*** dies für erforderlich hält, insbesondere wenn Grund zu der Annahme besteht, dass die Vorschriften dieser Richtlinie, einschließlich der Grundsätze der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis nach den Artikeln 160 und 161, nicht eingehalten werden, ***oder aufgrund einer Risikobewertung kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats***~~kann sie~~ ihre amtlichen Vertreter zur Durchführung der in Absatz 1 Unterabsatz 2 genannten Maßnahmen in den folgenden Räumlichkeiten oder in Bezug auf die Tätigkeiten folgender Akteure veranlassen: **[Abänd. 303]**

a) der Hersteller bzw. Einführer von Arzneimitteln, die eine Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis beantragen, oder der Großhändler, die eine Großhandelsgenehmigung beantragen;

b) der Wirkstoffhersteller, die eine Registrierung beantragen, oder in Produktionsstandorten, für die eine Registrierung als dezentrale Standorte beantragt wird;

c) der Zulassungsinhaber;

d) der in Drittländern ansässigen Händler von Arzneimitteln oder ***Hersteller oder Händler von*** Wirkstoffen; **[Abänd. 304]**

e) der Hersteller von Hilfsstoffen, funktionalen Hilfsstoffen, Ausgangsstoffen oder Zwischenprodukten, die in ihrem Hoheitsgebiet oder in einem Drittland ansässig sind;

f) der Einführer von Hilfsstoffen, funktionalen Hilfsstoffen, Ausgangsstoffen oder Zwischenprodukten, die in ihrem Hoheitsgebiet ansässig sind;

g) der in ihrem Hoheitsgebiet ansässigen Arzneimittelvermittler.

(5a) Die Agentur erstellt Leitlinien für die Nutzung der Datenbank der Union. **[Abänd. 305]**

(6) Die in Absatz 1 Unterabsatz 2 genannten Maßnahmen können auch auf Ersuchen einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats, der Kommission oder der Agentur in der Union oder in Drittländern durchgeführt werden oder gegebenenfalls indem ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein zu diesem Zweck von diesem Mitgliedstaat benanntes Labor mit der Durchführung von Stichprobenkontrollen beauftragt wird.

(7) Jeder Mitgliedstaat stellt sicher, dass amtliche Vertreter seiner zuständigen Behörden befugt und verpflichtet sind, eine oder mehrere der folgenden Tätigkeiten durchzuführen:

a) die Herstellungs- oder Handelsbetriebe der Hersteller von Arzneimitteln, Wirkstoffen oder Hilfsstoffen sowie die Laboratorien zu inspizieren, die vom Inhaber der Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 8 mit der Durchführung der Überprüfungen und Kontrollen beauftragt worden sind;

b) bei einer Inspektion Proben zu entnehmen oder Proben im Rahmen der in Absatz 1 Unterabsatz 2 genannten Maßnahmen anzufordern, einschließlich aller erforderlichen wesentlichen Testmaterialien oder Reagenzien, damit ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor unabhängige Analysen durchführen kann;

c) die Räumlichkeiten, Aufzeichnungen, Unterlagen und die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation des Zulassungsinhabers oder aller Unternehmen, die vom Zulassungsinhaber mit den in Kapitel IX beschriebenen Tätigkeiten beauftragt wurden, zu inspizieren.

(8) Die Inspektionen nach Absatz 1 Unterabsatz 2 Buchstaben a und b werden nach den in Artikel 190 genannten Grundsätzen durchgeführt.

(9) Nach jeder der gemäß den Absätzen 3 und 5 durchgeführten Inspektionen erstattet die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats Bericht darüber, ob bei den inspizierten Herstellungstätigkeiten die Grundsätze der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis gemäß den Artikeln 160 bzw. 161 eingehalten werden.

(10) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, die ihre amtlichen Vertreter zur Durchführung von Inspektionen gemäß den Absätzen 3 und 5 angewiesen hat, übermittelt der inspizierten Stelle ihren Berichtsentwurf.

(11) Bevor die zuständige Behörde des Mitgliedstaats den Bericht annimmt, gibt sie der betroffenen inspizierten Stelle Gelegenheit zur Stellungnahme.

(12) Unbeschadet etwaiger Abkommen zwischen der Union und Drittländern kann ein Mitgliedstaat, die Kommission oder die Agentur einen in einem Drittland niedergelassenen Hersteller eines Arzneimittels oder eines Wirkstoffs auffordern, sich einer Inspektion gemäß diesem Artikel zu unterziehen.

(13) Innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss einer gemäß den Absätzen 3 und 5 durchgeführten Inspektion stellt die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats der inspizierten Stelle ein Zertifikat über die Einhaltung der guten Herstellungspraxis oder der guten Vertriebspraxis aus, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis führt, dass die inspizierte Stelle die Grundsätze der guten Herstellungspraxis bzw. der guten Vertriebspraxis gemäß den Artikeln 160 bzw. 161 einhält.

(14) Führt diese nach den Absätzen 3, 4 und 5 durchgeführte Inspektion zu dem Ergebnis, dass die inspizierte Stelle die Grundsätze der guten Herstellungspraxis oder der guten Vertriebspraxis gemäß den Artikeln 160 bzw. 161 nicht einhält, so stellt die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats eine Erklärung über die Nichteinhaltung aus.

(15) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats gibt die Zertifikate über die gute Herstellungspraxis oder die gute Vertriebspraxis in die einschlägige von der Agentur im Namen der Union geführte Datenbank der Union ein. Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats gibt gemäß Artikel 157 auch Informationen über die Registrierung der Einführer, Hersteller und Händler von Wirkstoffen sowie dezentrale Standorte, an denen dezentralisierte Herstellungstätigkeiten durchgeführt werden, einschließlich des entsprechenden Datenbanklinks zur Herstellungserlaubnis des zentralen Standorts in die Datenbank ein.

(16) Führt die nach Absatz 5 durchgeführte Inspektion zu dem Ergebnis, dass die inspizierte Stelle die gesetzlichen Vorschriften oder die Grundsätze der guten Herstellungspraxis oder der guten Vertriebspraxis gemäß den Artikeln 160 bzw. 161 nicht einhält, so wird diese Information in der Datenbank der Union nach Absatz 15 registriert.

(17) Führt die Tätigkeit nach Absatz 7 Buchstabe c zu dem Ergebnis, dass der Zulassungsinhaber die Anforderungen des Pharmakovigilanz-Systems wie in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation beschrieben und die in Kapitel IX genannten Anforderungen nicht erfüllt, so weist die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats den Zulassungsinhaber auf die festgestellten Mängel hin und gibt ihm Gelegenheit zur Stellungnahme.

In einem solchen Fall informiert der betreffende Mitgliedstaat die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission entsprechend.

Gegebenenfalls trifft der betreffende Mitgliedstaat die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen einen Zulassungsinhaber wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen gemäß Artikel 206 verhängt werden.

Artikel 189

Zusammenarbeit bei Inspektionen

(1) Auf Ersuchen einer oder mehrerer zuständiger Behörden können die in Artikel 188 Absätze 3 und 5 genannten Inspektionen gemäß Artikel 52 Absatz 2 Buchstabe a der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] von amtlichen Vertretern aus mehr als einem Mitgliedstaat gemeinsam mit den Inspektoren der Agentur durchgeführt werden (im Folgenden „gemeinsame Inspektion“).

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, bei der ein Ersuchen um eine gemeinsame Inspektion eingeht, unternimmt alle zumutbaren Anstrengungen, um diesem Ersuchen stattzugeben und die gemeinsame Inspektion zu koordinieren und zu unterstützen, wenn

a) nachgewiesen wird oder ein begründeter Verdacht besteht, dass die im Hoheitsgebiet des ersuchten Mitgliedstaats durchgeführten Tätigkeiten ein Risiko für die Sicherheit und Qualität in dem Mitgliedstaat darstellen, dessen zuständige Behörde um die gemeinsame Inspektion ersucht;

b) die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats, die um die gemeinsame Inspektion ersuchen, Fachwissen benötigen, das in dem ersuchten Mitgliedstaat zur Verfügung steht;

c) die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, bei der das Ersuchen eingeht, zustimmt, dass es andere hinreichende Gründe für die Durchführung einer gemeinsamen Inspektion gibt, wie z. B. die Ausbildung von Inspektoren oder den Austausch bewährter Verfahren.

(2) Die an einer gemeinsamen Inspektion beteiligten zuständigen Behörden schließen vor der Inspektion eine Vereinbarung, in der mindestens Folgendes festgelegt wird:

a) Gegenstand und Ziel der gemeinsamen Inspektion;

b) die Rollen der beteiligten Inspektoren während und nach der Inspektion, einschließlich der Benennung einer Behörde, die die Inspektion leitet;

c) die Befugnisse und Zuständigkeiten jeder zuständigen Behörde.

(3) Die an der gemeinsamen Inspektion beteiligten zuständigen Behörden verpflichten sich in dieser Vereinbarung, die Ergebnisse der Inspektion gemeinsam zu akzeptieren.

(4) Wird die gemeinsame Inspektion in einem der Mitgliedstaaten durchgeführt, so stellt die zuständige Behörde, die die gemeinsame Inspektion leitet, sicher, dass diese im Einklang mit den nationalen Rechtsvorschriften des Mitgliedstaats durchgeführt wird, in dem die gemeinsame Inspektion stattfindet.

(5) Die Mitgliedstaaten können Programme für gemeinsame Inspektionen ausarbeiten, um routinemäßige gemeinsame Inspektionen zu erleichtern. Die Mitgliedstaaten können solche Programme im Rahmen einer Vereinbarung gemäß den Absätzen 2 und 3 durchführen.

(6) Eine zuständige Behörde eines Mitgliedstaats kann eine andere zuständige Behörde ersuchen, eine ihrer Inspektionen gemäß Artikel 188 Absätze 3 und 5 zu übernehmen.

(7) Die andere zuständige Behörde des Mitgliedstaats teilt der ersuchenden zuständigen Behörde innerhalb von zehn Tagen mit, ob sie dem Ersuchen um Durchführung der Inspektion stattgibt. Gibt sie dem Ersuchen statt, ist sie als zuständige Behörde für die Durchführung der Inspektionen nach diesem Abschnitt verantwortlich.

(8) Für die Zwecke des Absatzes 6 und wenn dem Ersuchen stattgegeben wird, übermittelt die ersuchende zuständige Behörde der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, die dem Ersuchen stattgegeben hat, rechtzeitig die maßgeblichen Informationen, die für die Durchführung der Inspektion erforderlich sind.

Artikel 190

Leitlinien für die Inspektion

(1) Die Kommission kann Durchführungsrechtsakte erlassen, um die Grundsätze für Folgendes festzulegen:

a) das System der Überwachung gemäß Artikel 188 Absatz 1,

b) die gemeinsamen Inspektionen gemäß Artikel 189 Absatz 1,

c) den Informationsaustausch und die Zusammenarbeit bei der Koordinierung der Inspektionen im Rahmen des Systems der Überwachung zwischen den Mitgliedstaaten und der Agentur und

d) vertrauenswürdige Arzneimittelbehörden außerhalb der Union.

Die in Unterabsatz 1 angeführten Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 214 Absatz 2 genannten Verfahren erlassen.

(2) Die Mitgliedstaaten legen in Zusammenarbeit mit der Agentur die Form und den Inhalt der Herstellungserlaubnis nach Artikel 142 Absatz 1, der Großhandelsgenehmigung nach Artikel 163 Absatz 1, des Berichts nach Artikel 188 sowie der Zertifikate über die gute Herstellungspraxis und der Zertifikate über die gute Vertriebspraxis nach Artikel 188 Absatz 13 fest.

Abschnitt 2

Kontrollen

Artikel 191

Kontrollen der Arzneimittel

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Zulassungsinhaber eines Arzneimittel und gegebenenfalls der Inhaber der Herstellungserlaubnis nachweisen, dass die Kontrollen des Arzneimittels oder der Inhaltsstoffe sowie die Kontrollen in einem Zwischenschritt des Herstellungsprozesses gemäß den Methoden nach Anhang I durchgeführt worden sind.

Artikel 192

Vorlage von Kontrollberichten für immunologische Arzneimittel

Zur Durchführung des Artikels 191 können die Mitgliedstaaten von den Herstellern immunologischer Arzneimittel fordern, dass sie einer zuständigen Behörde der Mitgliedstaaten Abschriften aller von einer sachkundigen Person gemäß Artikel 153 unterzeichneten Kontrollberichte vorlegen.

Artikel 193

Chargenkontrolle bestimmter Arzneimittel durch die Mitgliedstaaten

(1) Wenn er dies im Interesse der öffentlichen Gesundheit für erforderlich hält, kann ein Mitgliedstaat verlangen, dass der Zulassungsinhaber bei

a) lebenden Vakzinen,

b) für die Primärimmunisierung von Kleinkindern oder anderen Risikogruppen verwendeten immunologischen Arzneimitteln,

c) den für Immunisierungsprogramme im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens verwendeten immunologischen Arzneimitteln,

d) immunologischen Arzneimitteln, die neu sind oder mithilfe neuartiger oder veränderter Techniken hergestellt werden oder für einen bestimmten Hersteller neu sind, während eines in der Regel in der Zulassung festgelegten Übergangszeitraums

einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benannten Labor Proben von jeder Charge einer Gesamtmenge oder eines Arzneimittels zur Prüfung vor der Freigabe für das Inverkehrbringen vorlegt, es sei denn, die Charge ist von der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaats vorher geprüft und für mit den genehmigten Spezifikationen konform erklärt worden. In diesem Fall wird die von einem anderen Mitgliedstaat ausgestellte Konformitätserklärung unmittelbar anerkannt. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass alle derartigen Untersuchungen innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Proben abgeschlossen sind.

(2) Wenn dies die Rechtsvorschriften eines Mitgliedstaats im Interesse der öffentlichen Gesundheit vorsehen, können die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats von dem Zulassungsinhaber von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma verlangen, dass er ***vor der Freigabe für den freien Verkehr*** Proben jeder ~~Ausgangs-~~***Ausgangscharge*** oder fertigen Produktionscharge zur Testung durch ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor ~~vor Freigabe für den freien Verkehr~~ vorlegt, sofern die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats die betreffende Charge nicht zuvor geprüft und mit den genehmigten Spezifikationen konform erklärt haben. ***In solchen Fällen wird die von einem anderen Mitgliedstaat ausgestellte Konformitätserklärung anerkannt.*** Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass alle derartigen Untersuchungen innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Proben abgeschlossen sind. **[Abänd. 306]**

Artikel 194

Verfahren zur Zubereitung von Arzneimitteln aus ~~menschlichem Blut oder Blutplasma~~***Substanzen menschlichen Ursprungs*** **[Abänd. 307]**

(1) Die Mitgliedstaaten ~~treffen alle sachdienlichen~~***ergreifen alle erforderlichen*** Maßnahmen, damit die bei der Zubereitung von Arzneimitteln aus ~~menschlichem Blut oder Blutplasma~~***Substanzen menschlichen Ursprungs*** verwendeten Fertigungs- und Reinigungsverfahren ordnungsgemäß validiert werden und ~~permanent gewährleisten~~***dadurch kontinuierlich sichergestellt wird***, dass die Chargen übereinstimmen und dass – soweit dies nach dem Stand der Technik möglich ist – keine ~~spezifischen Viren vorhanden sind~~***einschlägigen Risiken für die menschliche Gesundheit, einschließlich Kontaminationen, bestehen***. **[Abänd. 308]**

(2) Dazu teilt der Hersteller den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten***, wie in der Verordnung (EU) 2024/1938 dargelegt, die*** ~~das~~ von ihm ~~angewandte~~***angewandten*** Verfahren zur ~~Verringerung oder Beseitigung der pathogenen Viren, die durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma übertragen werden können,~~***Sicherstellung der Qualität und Sicherheit der Substanzen menschlichen Ursprungs*** mit. Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann Proben der Ausgangs- oder fertigen Arzneimittelcharge einem staatlichen oder einem für diesen Zweck benannten Laboratorium während der Prüfung des Antrags gemäß Artikel 29 oder nach Erteilung der Zulassung zur Testung vorlegen. **[Abänd. 309]**

Kapitel XV

Beschränkungen der Zulassungen

Artikel 195

Aussetzung, Widerruf oder Änderung der Zulassungsbedingungen

(1) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder – im Fall einer zentralisierten Zulassung – die Kommission setzen die Zulassung aus, widerrufen sie oder ändern sie, wenn sie der Ansicht sind, dass das Arzneimittel schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene qualitative und quantitative Zusammensetzung aufweist. Von einer fehlenden therapeutischen Wirksamkeit wird ausgegangen, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

(2) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder – im Falle einer zentralisierten Zulassung – die Kommission können eine Zulassung aussetzen, widerrufen oder ändern, wenn eine ernste Gefahr für die Umwelt oder die öffentliche Gesundheit festgestellt wurde und der Zulassungsinhaber nicht ausreichend gegen diese vorgegangen ist ***und wenn die Risiken nach dem Beschluss über die Aussetzung oder Änderung nicht durch die Festlegung der in Artikel 44 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe h oder Artikel 87 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe c genannten Bedingungen gemindert werden können. Bei derartigen Beschlüssen müssen der klinische Nutzen des Arzneimittels und die Bedürfnisse der Patienten, einschließlich verfügbarer alternativer Behandlungen, berücksichtigt werden.*** **[Abänd. 310]**

(3) Die Zulassung kann ebenfalls ausgesetzt, widerrufen oder geändert werden, wenn sich herausstellt, dass die den Antrag stützenden Angaben gemäß den Artikeln 6, 9 bis 14 oder den Anhängen I bis V unrichtig sind oder nicht gemäß Artikel 90 geändert wurden, wenn die Bedingungen gemäß den Artikeln 44, 45 und 87 nicht erfüllt wurden oder wenn die in Artikel 191 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden.

(4) Absatz 2 gilt auch in Fällen, in denen die Herstellung des Arzneimittels nicht gemäß den Angaben nach Anhang I erfolgt oder die Kontrollen nicht entsprechend den in Anhang I beschriebenen Kontrollmethoden durchgeführt werden.

(5) Die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats oder – im Falle einer zentralisierten Zulassung – die Kommission setzen bei einer Gruppe von Zubereitungen oder allen Zubereitungen, bei denen eine der Anforderungen nach Artikel 143 nicht mehr erfüllt ist, die Zulassung aus oder widerrufen sie.

Artikel 196

Verbot der Abgabe oder Rücknahme eines Arzneimittels vom Markt

(1) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und – im Falle einer zentralisierten Zulassung – die Kommission treffen unbeschadet der Maßnahmen nach Artikel 195 alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Abgabe eines Arzneimittels untersagt und dieses vom Markt genommen wird, falls feststeht, dass

a) das Arzneimittel schädlich ist;

b) das Arzneimittel keine therapeutische Wirksamkeit aufweist;

c) das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist;

d) das Arzneimittel nicht die angegebene qualitative und quantitative Zusammensetzung aufweist;

e) die Kontrollen der Arzneimittel oder der Inhaltsstoffe sowie die Kontrollen in einem Zwischenschritt des Herstellungsprozesses nicht durchgeführt worden sind oder ein anderes Erfordernis oder eine andere Voraussetzung für die Erteilung der Herstellungserlaubnis nicht erfüllt worden ist oder

f) eine ernste Gefahr für die Umwelt oder für die öffentliche Gesundheit über die Umwelt festgestellt wurde und der Zulassungsinhaber ***durch die Festlegung der in Artikel 44 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe h oder Artikel 87 Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe c aufgeführten Bedingungen*** nicht ausreichend gegen diese vorgegangen ist***; bei derartigen Beschlüssen müssen auch der klinische Nutzen des Arzneimittels und die Bedürfnisse der Patienten, einschließlich verfügbarer alternativer Behandlungen, berücksichtigt werden.*** **[Abänd. 311]**

(2) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats oder – im Falle einer zentralisierten Zulassung – die Kommission kann das Verbot der Abgabe sowie die Rücknahme eines Arzneimittels vom Markt auf die beanstandeten Chargen beschränken.

(3) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats oder – im Falle einer zentralisierten Zulassung – die Kommission kann bei einem Arzneimittel, dessen Abgabe untersagt wurde oder das gemäß den Absätzen 1 und 2 vom Markt genommen wurde in Ausnahmefällen seine Abgabe an Patienten, die bereits mit diesem Arzneimittel behandelt werden, während einer Übergangszeit gestatten.

Artikel 197

Mutmaßlich gefälschte Arzneimittel und Arzneimittel mit mutmaßlichen Qualitätsmängeln

(1) Die Mitgliedstaaten müssen über ein System verfügen, mit dem verhindert werden soll, dass Arzneimittel, die mutmaßlich gesundheitsgefährdend sind, zu Patienten gelangen.

(2) Dieses in Absatz 1 genannte System umfasst die Annahme und Bearbeitung von Meldungen mutmaßlich gefälschter Arzneimittel und von Arzneimitteln mit mutmaßlichen Qualitätsmängeln. Das System umfasst auch den Rückruf von Arzneimitteln durch die Zulassungsinhaber oder die Rücknahme von Arzneimitteln vom Markt, die von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder – im Falle einer zentralisierten Zulassung – der Kommission angeordnet wird, von allen maßgeblichen Akteuren in der Lieferkette während oder außerhalb der üblichen Arbeitszeiten. Das System muss auch den Rückruf von Arzneimitteln bei Patienten ermöglichen, die die Arzneimittel bereits erhalten haben, erforderlichenfalls mithilfe von Angehörigen der Gesundheitsberufe.

(3) Wird bei dem betreffenden Arzneimittel eine erhebliche Gefahr für die öffentliche Gesundheit vermutet, so übermittelt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel zuerst identifiziert wurde, unverzüglich allen Mitgliedstaaten und allen Akteuren in der Lieferkette in diesem Mitgliedstaat eine Schnellwarnmeldung. Ist davon auszugehen, dass solche Arzneimittel bereits an Patienten gelangt sind, so erfolgen innerhalb von 24 Stunden dringende öffentliche Bekanntmachungen, damit die Arzneimittel von den Patienten zurückgerufen werden können. Diese Bekanntmachungen enthalten hinreichende Informationen über die mutmaßlichen Qualitätsmängel oder die mutmaßliche Fälschung und die damit verbundenen Gefahren.

Artikel 198

Aussetzung oder Zurücknahme der Herstellungserlaubnis

Werden die Artikel 144, 147, 153 und 191 nicht eingehalten, so kann die zuständige Behörde des Mitgliedstaats neben den Maßnahmen nach Artikel 196 entweder die Herstellung von Arzneimitteln unterbrechen oder die Einfuhr dieser Arzneimittel mit Herkunft aus Drittländern aussetzen oder die Herstellungserlaubnis für eine Gruppe von Präparaten oder alle diese Präparate aussetzen oder widerrufen.

Artikel 199

Versagung, Aussetzung oder Widerruf im Rahmen der Richtlinie

(1) Die Zulassung darf nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen versagt, ausgesetzt oder widerrufen werden.

(2) Entscheidungen über die Unterbrechung der Herstellung und die Aussetzung der Einfuhr von Arzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern, über das Verbot der Abgabe von Arzneimitteln und deren Rücknahme vom Markt dürfen nur aus den in Artikel 195 Absatz 5 und in Artikel 196 aufgeführten Gründen getroffen werden.

Kapitel XVI

Allgemeine Bestimmungen

Artikel 200

Zuständige Behörden der Mitgliedstaaten

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

(2) Die Mitgliedstaaten sorgen für eine angemessene Mittelausstattung, damit den zuständigen Behörden das notwendige Personal und die sonstigen notwendigen Ressourcen***, einschließlich einer angemessenen digitalen Infrastruktur,*** für die Durchführung der in dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] vorgesehenen Tätigkeiten zur Verfügung stehen. **[Abänd. 312]**

(3) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten arbeiten bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben im Rahmen dieser Richtlinie und der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] untereinander sowie mit der Agentur und der Kommission zusammen, um die ordnungsgemäße Anwendung und Durchsetzung zu gewährleisten. Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten übermitteln einander alle erforderlichen Informationen.

(4) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann personenbezogene Gesundheitsdaten aus anderen Quellen als klinischen Studien***, einschließlich Daten aus der Praxis,*** zur Unterstützung ihrer Aufgaben im Bereich der öffentlichen Gesundheit und insbesondere zur Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln verarbeiten, um die Belastbarkeit der wissenschaftlichen Beurteilung zu verbessern oder die Angaben des Antragstellers oder Zulassungsinhabers zu überprüfen. **[Abänd. 313]**

Die Verarbeitung personenbezogener Daten nach dieser Richtlinie unterliegt der Verordnung (EU) 2016/679 beziehungsweise der Verordnung (EU) 2018/1725.

Artikel 201

Zusammenarbeit mit anderen Behörden

(1) Die Mitgliedstaaten stellen bei der Anwendung dieser Richtlinie sicher, dass die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten bei Fragen im Zusammenhang mit dem rechtlichen Status eines Arzneimittels in Bezug auf Substanzen menschlichen Ursprungs gemäß der Verordnung (EU) Nr. [SoHO-Verordnung] die ***Agentur sowie die*** gemäß der genannten Verordnung eingerichteten einschlägigen Behörden konsultieren. **[Abänd. 314]**

(2) Die Mitgliedstaaten treffen bei der Anwendung dieser Richtlinie die erforderlichen Maßnahmen, um eine Zusammenarbeit zwischen den zuständigen Arzneimittelbehörden und Zollbehörden zu gewährleisten.

(2a) Zur Verbesserung der Rechtssicherheit und sektorübergreifenden Zusammenarbeit organisiert die Kommission bei Bedarf gemeinsame Sitzungen der Agentur mit den durch andere einschlägige Rechtsvorschriften der Union eingerichteten Beratungs- und Regulierungsstellen, um für die Zwecke dieser Richtlinie aufkommende Entwicklungen und Fragen zum rechtlichen Status von Erzeugnissen zu bewerten und sich auf gemeinsame Grundsätze für den Regulierungsstatus zu einigen. Die Zusammenfassungen und Schlussfolgerungen dieser gemeinsamen Sitzungen, einschließlich der Stellungnahmen und Schlussfolgerungen der jeweiligen Stellen, werden öffentlich zugänglich gemacht. **[Abänd. 315]**

Artikel 202

Informationsaustausch der Mitgliedstaaten über die Herstellungserlaubnis oder Großhandelsgenehmigung für Arzneimittel

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die betreffenden zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten einander die Informationen mitteilen, durch die sichergestellt wird, dass die der Erteilung der Erlaubnisse bzw. Genehmigungen gemäß den Artikeln 142 bzw. 163, der Zertifikate nach Artikel 188 Absatz 13 oder der Zulassung zugrunde gelegten Anforderungen eingehalten werden.

(2) Auf begründeten Antrag übermitteln die Mitgliedstaaten den zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats oder der Agentur den in Artikel 188 genannten Bericht auf elektronischem Wege.

(3) Die gemäß Artikel 188 Absatz 13 oder 14 erzielten Schlussfolgerungen gelten in der gesamten Union.

(4) Hat jedoch in Ausnahmefällen ein Mitgliedstaat aus Gründen der öffentlichen Gesundheit Bedenken gegen die Schlussfolgerungen, die im Anschluss an eine Inspektion nach Artikel 188 Absatz 1 erzielt wurden, so unterrichtet dieser Mitgliedstaat unverzüglich die Kommission und die Agentur. Die Agentur unterrichtet die betroffenen Mitgliedstaaten.

(5) Wird die Kommission über diese Meinungsverschiedenheiten informiert, so kann sie nach Konsultation der betroffenen Mitgliedstaaten den Inspektor, der die erste Inspektion durchgeführt hat, mit einer weiteren Inspektion beauftragen; der Inspektor kann von zwei Inspektoren aus von der Meinungsverschiedenheit nicht betroffenen Mitgliedstaaten begleitet werden.

Artikel 203

Informationen über das Verbot der Abgabe oder andere Maßnahmen im Zusammenhang mit einer Zulassung

(1) Jeder Mitgliedstaat trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Entscheidungen über das Erteilen der Zulassung, deren Versagung oder Widerruf, über die Aufhebung von Entscheidungen über die Versagung oder den Widerruf von Zulassungen, über das Verbot der Abgabe sowie über die Rücknahme vom Markt der Agentur unter Angabe von Gründen unverzüglich bekannt gegeben werden.

(2) Zusätzlich zu der Meldung gemäß Artikel 116 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erklärt der Zulassungsinhaber unverzüglich, ob diese Maßnahmen auf einem der in den Artikeln 195 oder 196 Absatz 1 genannten Gründe beruhen.

(3) Der Zulassungsinhaber nimmt die Meldung gemäß Absatz 2 auch in Fällen vor, in denen die Maßnahme in einem Drittland getroffen wird und auf einem der in den Artikeln 195 oder 196 Absatz 1 genannten Gründe beruht.

(4) Der Zulassungsinhaber meldet darüber hinaus der Agentur, wenn die in den Absätzen 2 oder 3 genannte Maßnahme auf einem der in Artikel 195 oder Artikel 196 Absatz 1 genannten Gründe beruht.

(5) Die Agentur leitet die gemäß Absatz 4 eingegangenen Meldungen unverzüglich an alle Mitgliedstaaten weiter.

(6) Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, dass gemäß den Absätzen 1 und 2 getroffene Maßnahmen, die den Schutz der öffentlichen Gesundheit in Drittländern beeinträchtigen können, unverzüglich in geeigneter Weise der Weltgesundheitsorganisation mitgeteilt werden, wobei der Agentur eine Kopie zu übermitteln ist.

(7) Jedes Jahr veröffentlicht die Agentur ein Verzeichnis der Arzneimittel, für die Zulassungen in der Union versagt, widerrufen oder ausgesetzt worden sind, deren Abgabe untersagt worden ist oder die vom Markt genommen worden sind, einschließlich der Gründe für diese Maßnahmen.

Artikel 204

Mitteilung von Entscheidungen im Zusammenhang mit Zulassungen

(1) Jede in dieser Richtlinie vorgesehene Entscheidung der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten ist eingehend zu begründen.

(2) Sie wird dem Betreffenden unter Angabe der nach dem geltenden Recht vorgesehenen Rechtsbehelfe und der Frist für die Einlegung dieser Rechtsbehelfe mitgeteilt.

(3) Entscheidungen über die Erteilung oder den Widerruf einer Zulassung sind öffentlich zugänglich zu machen.

Artikel 205

Zulassung eines Arzneimittels aus Gründen der öffentlichen Gesundheit

(1) Besteht für ein Arzneimittel, das gemäß Kapitel III in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen wurde, keine Zulassung und ist auch kein entsprechender Antrag anhängig, so kann ein Mitgliedstaat das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels aus Gründen der öffentlichen Gesundheit zulassen.

(2) Macht ein Mitgliedstaat von dieser Möglichkeit Gebrauch, so trifft er die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Anforderungen dieser Richtlinie, insbesondere die Anforderungen der Kapitel IV, VI, IX, XIII und XIV sowie des Artikels 206 erfüllt sind. Die Mitgliedstaaten können beschließen, dass Artikel 74 Absätze 1 bis 3 nicht für Arzneimittel gilt, die gemäß Absatz 1 zugelassen wurden.

(3) Vor Erteilung einer solchen Zulassung

a) unterrichtet der Mitgliedstaat den Zulassungsinhaber in dem Mitgliedstaat, in dem das betreffende Arzneimittel zugelassen ist, von dem Vorhaben, gemäß diesem Artikel eine Zulassung des betreffenden Arzneimittels zu erteilen;

b) kann der Mitgliedstaat die zuständige Behörde des genannten Mitgliedstaats ersuchen, Kopien des in Artikel 43 Absatz 5 genannten Beurteilungsberichts und der geltenden Zulassung des betreffenden Arzneimittels zu übermitteln. Die zuständige Behörde des genannten Mitgliedstaats übermittelt auf Antrag innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des Antrags eine Kopie des Beurteilungsberichts und der Zulassung des betreffenden Arzneimittels.

(4) Die Kommission erstellt ein öffentlich zugängliches Register der nach Absatz 1 zugelassenen Arzneimittel. Die Mitgliedstaaten unterrichten die Kommission, wenn ein Arzneimittel nach Absatz 1 zugelassen wird oder wenn die Geltungsdauer einer Zulassung nach Absatz 1 endet, und teilen ihr den Namen oder die Firma und die ständige Anschrift des Zulassungsinhabers mit. Die Kommission ändert das Arzneimittelregister entsprechend und macht das Register auf ihrer Internetseite zugänglich.

Artikel 206

Sanktionen

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen Vorschriften über Sanktionen, die bei Verstößen gegen die gemäß dieser Richtlinie erlassenen nationalen Vorschriften zu verhängen sind, und treffen alle für die Anwendung der Sanktionen erforderlichen Maßnahmen. Die Sanktionen müssen wirksam, verhältnismäßig und abschreckend sein. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission diese Vorschriften und Maßnahmen unverzüglich mit und melden ihr unverzüglich alle diesbezüglichen Änderungen.

Die Sanktionen dürfen nicht weniger streng sein als die Sanktionen, die bei nach Art und Schwere gleichartigen Verstößen gegen nationale Rechtsvorschriften anwendbar sind.

(1a) Bei der Festlegung der Art und Höhe der Sanktionen, die bei Verstößen zu verhängen sind, tragen die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten allen relevanten Umständen des jeweiligen Verstoßes sowie Folgendem gebührend Rechnung:

a) der Art, der Schwere und dem Ausmaß des Verstoßes;

b) der Frage, ob der Verstoß wiederholt oder einmalig erfolgt ist;

c) einem etwaigen vorsätzlichen oder fahrlässigen Charakter des Verstoßes;

d) Maßnahmen, die die verstoßende Partei ergriffen hat, um den verursachten Schaden zu mindern oder zu beheben;

e) dem Umfang der Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden, um den Verstoß zu beheben und seine etwaigen nachteiligen Auswirkungen zu mindern. **[Abänd. 316]**

(2) Die in Absatz 1 Unterabsatz 1 genannten Regelungen betreffen unter anderem Folgendes:

a) Herstellung, Vertrieb, Vermittlung, Einfuhr und Ausfuhr gefälschter Arzneimittel sowie Verkauf gefälschter Arzneimittel im Wege des Fernabsatzes an die Öffentlichkeit;

b) Verstöße gegen die in dieser Richtlinie festgelegten Bestimmungen über die Herstellung, den Vertrieb, die Einfuhr und die Ausfuhr von Wirkstoffen;

c) Verstöße gegen die in dieser Richtlinie festgelegten Bestimmungen über die Verwendung von Hilfsstoffen;

d) Verstöße gegen die in dieser Richtlinie festgelegten Bestimmungen über die Pharmakovigilanz;

e) Verstöße gegen die in dieser Richtlinie festgelegten Bestimmungen über Werbung.

ea) die Nichteinhaltung der in Artikel 58a festgelegten Verpflichtungen wird mit wirksamen, verhältnismäßigen und abschreckenden finanziellen Sanktionen geahndet. **[Abänd. 317]**

(3) Gegebenenfalls ist bei den Sanktionen zu berücksichtigen, welche Gefahr für die öffentliche Gesundheit von der jeweiligen Arzneimittelfälschung ausgeht.

Artikel 207

Sammlung ***und Verwaltung*** nicht verwendeter oder abgelaufener Arzneimittel **[Abänd. 318]**

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete ~~Sammelsysteme für~~***Systeme für die Sammlung und Verwaltung*** nicht ~~verwendete oder abgelaufene~~***verwendeter oder abgelaufener*** Arzneimittel bestehen ***und dass die gesammelten Arzneimittel ordnungsgemäß verwaltet werden, ohne dass technisch vermeidbare Austritte in die Umwelt entstehen***. **[Abänd. 319]**

(1a) ***Bis zum … [18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens der vorliegenden Richtlinie] erstellen die Mitgliedstaaten nationale Pläne, die Maßnahmen enthalten, um***

a) die Quote der ordnungsgemäßen und fehlerhaften Entsorgung nicht verwendeter und abgelaufener Arzneimittel zu überwachen;

b) die breite Öffentlichkeit über die Umweltrisiken zu informieren, die mit einer nicht ordnungsgemäßen Entsorgung von Arzneimitteln verbunden sind, insbesondere von Arzneimitteln, die die in Artikel 22 Absatz 2 genannten Stoffe enthalten;

c) die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die Umweltrisiken zu informieren, die mit der nicht ordnungsgemäßen Entsorgung von nicht verwendeten oder abgelaufenen Arzneimittel verbunden sind, insbesondere von Arzneimitteln, die die in Artikel 22 Absatz 2 genannten Stoffe enthalten;

d) den Anteil der ordnungsgemäßen Entsorgung nicht verwendeter oder abgelaufener Arzneimittel zu erhöhen; und

e) öffentliche und/oder private Akteure zu benennen, die für die in Absatz 1 genannten Sammelsysteme verantwortlich sind. **[Abänd. 320]**

(1b) Die Mitgliedstaaten übermitteln der Kommission die nationalen Pläne. **[Abänd. 321]**

Artikel 208

Interessenerklärung

(1) Im Hinblick auf die Gewährleistung von Unabhängigkeit und Transparenz stellen die Mitgliedstaaten sicher, dass Bedienstete ihrer Zulassungsbehörden, Berichterstatter und Sachverständige, die mit der Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln befasst sind, keinerlei ***direkte oder indirekte*** finanzielle oder sonstige Interessen in der Arzneimittelindustrie haben, die ihre Neutralität ***und Unabhängigkeit*** beeinflussen könnten. Diese Personen geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen ab ***und aktualisieren sie jährlich sowie bei Bedarf. Die Erklärung wird auf Ersuchen zur Verfügung gestellt.*** **[Abänd. 322]**

(2) Darüber hinaus tragen die Mitgliedstaaten dafür Sorge, dass die zuständige Behörde ihre Geschäftsordnung und die ihrer Ausschüsse***, einschließlich ihrer Arbeitsgruppen und Sachverständigengruppen***, die Tagesordnungen ihrer Sitzungen, die Protokolle ihrer Sitzungen – mit den Beschlüssen, den Angaben über die Abstimmungen und den Begründungen der Abstimmungen einschließlich der Standpunkte von Minderheiten – öffentlich zugänglich macht. **[Abänd. 323]**

Kapitel XVII

Besondere Bestimmungen betreffend Zypern, Irland, Malta und das Vereinigte Königreich in Bezug auf Nordirland

Artikel 209

Das Vereinigte Königreich betreffende Bestimmungen in Bezug auf Nordirland

(1) Abweichend von Artikel 5 können die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland die Abgabe eines Arzneimittels, das zu den in Artikel 3 Absätze 1 und 2 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] genannten Kategorien gehört, an Patienten in Nordirland vorübergehend zulassen, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

a) Für das betreffende Arzneimittel wurde von der zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs eine Zulassung in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland erteilt;

b) das betreffende Arzneimittel wird nur Patienten oder Endverbrauchern im Hoheitsgebiet Nordirlands und nicht in einem anderen Mitgliedstaat zugänglich gemacht.

Die Geltungsdauer der befristeten Zulassung beträgt höchstens sechs Monate.

Ungeachtet der angegebenen Geltungsdauer erlischt die befristete Zulassung, wenn für das betreffende Arzneimittel eine Zulassung gemäß Artikel 13 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] erteilt oder versagt wurde.

(2) Abweichend von Artikel 56 Absatz 4 können die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland eine Zulassung erteilen an

a) Antragsteller, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen sind;

b) Zulassungsinhaber, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen sind, nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dem dezentralisierten Verfahren gemäß Kapitel III Abschnitte 3 und 4.

Die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland können bereits vor dem 20. April 2022 erteilte Zulassungen für Zulassungsinhaber verlängern, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen sind.

(3) Wird ein Antrag auf Zulassung in einem oder mehreren Mitgliedstaaten und im Vereinigten Königreich in Bezug auf Nordirland gestellt oder wird im Vereinigten Königreich in Bezug auf Nordirland ein Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels gestellt, das bereits in einem Mitgliedstaat geprüft wird oder zugelassen wurde, so muss der Antrag hinsichtlich des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland abweichend von Artikel 33 Absätze 1, 3 und 4 sowie Artikel 35 Absatz 1 nicht gemäß Kapitel III Abschnitte 3 und 4 gestellt werden, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

a) Die Zulassung für das Vereinigte Königreich in Bezug auf Nordirland wird von der für das Vereinigte Königreich in Bezug auf Nordirland zuständigen Behörde in Übereinstimmung mit dem Unionsrecht erteilt und diese Übereinstimmung mit dem Unionsrecht ist während der Gültigkeitsdauer dieser Zulassung gewährleistet;

b) die von der für das Vereinigte Königreich in Bezug auf Nordirland zuständigen Behörde zugelassenen Arzneimittel werden Patienten oder Endverbrauchern nur im Hoheitsgebiet Nordirlands zur Verfügung gestellt, nicht aber in anderen Mitgliedstaaten.

(4) Dem Zulassungsinhaber eines Arzneimittels, für das bereits vor dem 20. April 2022 eine Zulassung für das Vereinigte Königreich in Bezug auf Nordirland gemäß Kapitel III Abschnitte 3 und 4 erteilt wurde, ist es gestattet, die Zulassung für das Vereinigte Königreich in Bezug auf Nordirland vom Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dem dezentralisierten Verfahren zurückzuziehen und einen Antrag auf Zulassung dieses Arzneimittels bei den zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland gemäß Absatz 1 zu stellen.

(5) In Bezug auf die Testung zur Qualitätskontrolle gemäß Artikel 8, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland in Bezug auf Arzneimittel durchgeführt wird, die in dem Verzeichnis nach Artikel 211 Absatz 9 aufgeführt sind und nicht von der Kommission zugelassen wurden, können die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland davon ausgehen, dass ein begründeter Fall im Sinne von Absatz 8 Buchstabe b vorliegt, ohne eine Einzelfallprüfung durchzuführen, sofern:

a) jede Charge der betreffenden Arzneimittel von einer sachkundigen Person an einem Ort in der Union oder in Nordirland oder von einer sachkundigen Person an einem Ort in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland freigegeben wurde, die Qualitätsstandards anwendet, die den in Artikel 153 festgelegten gleichwertig sind;

b) die von dem Dritten benannte Einrichtung, die die Testung zur Qualitätskontrolle durchführt, von einer zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs beaufsichtigt wird, auch mittels Durchführung von Vor-Ort-Kontrollen;

c) der Inhaber der Herstellungserlaubnis, wenn die Chargenfreigabe von einer sachkundigen Person durchgeführt wird, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen und tätig ist, erklärt, dass ihm am 20. April 2022 keine sachkundige Person zur Verfügung stand, die in der Union niedergelassen und tätig ist.

(6) Abweichend von Artikel 142 Absatz 1 gestatten die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland die Einfuhr von Arzneimitteln aus anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland durch Inhaber einer Großhandelsgenehmigung gemäß Artikel 163 Absatz 1 ohne entsprechende Herstellungserlaubnis, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

a) die Arzneimittel wurden entweder in der Union gemäß Artikel 153 Absatz 3 oder in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland gemäß Artikel 8 Buchstabe b einer Testung zur Qualitätskontrolle unterzogen;

b) die Arzneimittel wurden von einer sachkundigen Person in der Union gemäß Artikel 153 Absatz 1 oder – bei Arzneimitteln, die von den zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland zugelassen wurden – in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland unter Anwendung von Qualitätsstandards, die den in Artikel 153 Absatz 1 festgelegten gleichwertig sind, einer Chargenfreigabe unterzogen;

c) die Zulassung des betreffenden Arzneimittels wurde in Übereinstimmung mit dem Unionsrecht von der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats, von der Kommission oder — bei in Nordirland in Verkehr gebrachten Arzneimitteln — von der zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland erteilt;

d) die Arzneimittel werden nur Patienten und Endverbrauchern in dem Mitgliedstaat bereitgestellt, in den die Arzneimittel eingeführt werden, oder, falls sie nach Nordirland eingeführt werden, nur Patienten oder Endverbrauchern in Nordirland bereitgestellt;

e) die Arzneimittel tragen die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 67.

(7) Für Chargen von Arzneimitteln, die aus einem Mitgliedstaat in andere Teile des Vereinigten Königreichs als Nordirland ausgeführt und anschließend nach Nordirland eingeführt werden, sind die Kontrollen bei der Einfuhr gemäß Artikel 153 Absatz 1 Unterabsätze 1 und 2 nicht erforderlich, sofern diese Chargen vor der Ausfuhr in andere Teile des Vereinigten Königreichs als Nordirland in einem Mitgliedstaat solchen Kontrollen unterzogen wurden und sofern ihnen die Kontrollberichte gemäß Artikel 153 Absatz 1 Unterabsatz 3 beigefügt sind.

(8) Wird die Herstellungserlaubnis von der zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland erteilt, kann die in Artikel 151 Absatz 1 genannte sachkundige Person in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen oder tätig sein. Der vorliegende Absatz gilt nicht, wenn der Inhaber der Herstellungserlaubnis am 20. April 2022 bereits über eine sachkundige Person verfügte, die in der Union niedergelassen und tätig ist.

(9) Wird die Zulassung von der zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland erteilt, kann abweichend von Artikel 99 Absatz 5 die in Artikel 99 Absatz 4 Buchstabe a genannte sachkundige Person in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen oder tätig sein. Der vorliegende Absatz gilt nicht, wenn der Zulassungsinhaber am 20. April 2022 bereits über eine sachkundige Person verfügte, die in der Union niedergelassen und tätig ist.

(10) Die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland erstellen ein Verzeichnis der Arzneimittel, auf die sie die Ausnahmeregelungen gemäß diesem Artikel angewandt haben oder anzuwenden beabsichtigen, und veröffentlichen es auf ihrer Internetseite; sie stellen sicher, dass das Verzeichnis mindestens alle sechs Monate auf unabhängige Weise aktualisiert und verwaltet wird.

Artikel 210

Im Vereinigten Königreich wahrgenommene Regulierungsaufgaben

(1) Die Kommission überwacht fortlaufend die Entwicklungen im Vereinigten Königreich, die das Schutzniveau in Bezug auf die in Artikel 99 Absatz 4, Artikel 151 Absatz 3, Artikel 211 Absätze 1, 2, 5 und 6, Artikel 209 Absätze 6 und 7 genannten Regulierungsaufgaben, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland wahrgenommen werden, beeinträchtigen könnten, wobei sie insbesondere die folgenden Aspekte berücksichtigt:

a) die Vorschriften für die Erteilung von Zulassungen, die Pflichten des Zulassungsinhabers, die Erteilung von Herstellungserlaubnissen, die Pflichten des Inhabers der Herstellungserlaubnis, die sachkundigen Personen und ihre Pflichten, die Testung zur Qualitätskontrolle, die Chargenfreigabe und die Pharmakovigilanz, wie sie im Recht des Vereinigten Königreichs festgelegt sind;

b) ob die zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs die wirksame Durchsetzung der unter Buchstabe a genannten Vorschriften in ihrem Hoheitsgebiet gewährleisten, unter anderem durch Inspektionen und Audits bei den Zulassungsinhabern, den Inhabern von Herstellungserlaubnissen und den in ihrem Hoheitsgebiet niedergelassenen Großhändlern sowie durch Vor-Ort-Kontrollen in ihren Räumlichkeiten im Hinblick auf die Wahrnehmung der unter Buchstabe a genannten Regulierungsaufgaben.

(2) Stellt die Kommission fest, dass das vom Vereinigten Königreich durch Vorschriften über die Herstellung, den Vertrieb und die Anwendung von Arzneimitteln sowie die wirksame Durchsetzung dieser Vorschriften gewährleistete Niveau des Schutzes der öffentlichen Gesundheit dem in der Union gewährleisteten Niveau nicht mehr im Wesentlichen gleichwertig ist, oder liegen der Kommission keine hinreichenden Informationen vor, anhand deren sie beurteilen könnte, ob ein im Wesentlichen gleichwertiges Niveau des Schutzes der öffentlichen Gesundheit durch das Vereinigte Königreich gewährleistet wird, so unterrichtet die Kommission das Vereinigte Königreich im Wege einer schriftlichen Mitteilung und übermittelt eine ausführliche Begründung dafür.

Während eines Zeitraums von sechs Monaten nach der schriftlichen Mitteilung gemäß Unterabsatz 1 nimmt die Kommission Konsultationen mit dem Vereinigten Königreich auf, um die Situation zu beheben, die zu dieser schriftlichen Mitteilung geführt hat. In begründeten Fällen kann die Kommission diese Frist um drei Monate verlängern.

(3) Wird die Situation, die Anlass zu der schriftlichen Mitteilung gemäß Absatz 2 Unterabsatz 1 gegeben hat, nicht innerhalb der in Absatz 2 Unterabsatz 2 genannten Frist behoben, so ist die Kommission befugt, einen delegierten Rechtsakt zu erlassen, um die in Absatz 1 genannten Bestimmungen, deren Anwendung ausgesetzt wird, zu ändern oder zu ergänzen.

(4) Wurde ein delegierter Rechtsakt gemäß Absatz 3 erlassen, treten die im einleitenden Satz des Absatzes 1 und in dem delegierten Rechtsakt genannten Bestimmungen am ersten Tag des Monats nach dem Inkrafttreten des delegierten Rechtsakts außer Kraft.

(5) Wurde die Situation, die zum Erlass des delegierten Rechtsakts gemäß Absatz 3 geführt hat, behoben, so erlässt die Kommission einen delegierten Rechtsakt, in dem sie angibt, welche ausgesetzten Bestimmungen wieder gelten. In diesem Fall gelten die in dem gemäß diesem Absatz erlassenen delegierten Rechtsakt genannten Bestimmungen ab dem ersten Tag des Monats, der auf das Inkrafttreten des in diesem Absatz genannten delegierten Rechtsakts folgt, erneut.

Artikel 211

Bestimmungen in Bezug auf Zypern, Irland und Malta, die bis zum 31. Dezember 2024 gelten

(1) Abweichend von Artikel 56 Absatz 4 können Zulassungsinhabern, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen sind, Zulassungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder im dezentralisierten Verfahren gemäß Kapitel III Abschnitte 3 und 4 erteilt werden.

Bis zum 31. Dezember 2024 können die zuständigen Behörden Zyperns, Irlands und Maltas bereits vor dem 20. April 2022 erteilte Zulassungen für Zulassungsinhaber verlängern, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen sind.

Die Gültigkeit der von den zuständigen Behörden Zyperns, Irlands oder Maltas gemäß den Unterabsätzen 1 und 2 erteilten oder verlängerten Zulassung endet spätestens am 31. Dezember 2026.

(2) In Bezug auf die Testung zur Qualitätskontrolle gemäß Artikel 8, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland in Bezug auf Arzneimittel durchgeführt wird, die in dem Verzeichnis nach Absatz 9 aufgeführt sind und nicht von der Kommission zugelassen wurden, können die zuständigen Behörden Zyperns, Irlands und Maltas bis zum 31. Dezember 2024 davon ausgehen, dass ein begründeter Fall im Sinne von Artikel 8 Buchstabe b vorliegt, ohne eine Einzelfallprüfung durchzuführen, sofern:

a) jede Charge der betreffenden Arzneimittel von einer sachkundigen Person an einem Ort in der Union oder in Nordirland oder von einer sachkundigen Person an einem Ort in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland freigegeben wurde, die Qualitätsstandards anwendet, die den in Artikel 153 Absatz 1 festgelegten gleichwertig sind;

b) die von dem Dritten benannte Einrichtung, die die Testung zur Qualitätskontrolle durchführt, von einer zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs beaufsichtigt wird, auch mittels Durchführung von Vor-Ort-Kontrollen;

c) der Inhaber der Herstellungserlaubnis, wenn die Chargenfreigabe von einer sachkundigen Person durchgeführt wird, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen und tätig ist, erklärt, dass ihm am 20. April 2022 keine sachkundige Person zur Verfügung stand, die in der Union niedergelassen und tätig ist.

(3) Abweichend von Artikel 142 Absatz 1 gestatten die zuständigen Behörden Zyperns, Irlands und Maltas die Einfuhr von Arzneimitteln aus anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland durch Inhaber einer Großhandelsgenehmigung gemäß Artikel 163 Absatz 1 ohne entsprechende Herstellungserlaubnis, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

a) die Arzneimittel wurden entweder in der Union gemäß Artikel 153Absatz 3 oder in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland gemäß Artikel 8 Buchstabe b einer Testung zur Qualitätskontrolle unterzogen;

b) die Arzneimittel wurden von einer sachkundigen Person in der Union gemäß Artikel 153 Absatz 1 oder – bei Arzneimitteln, die von den zuständigen Behörden des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland zugelassen wurden – in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland unter Anwendung von Qualitätsstandards, die den in Artikel 153 Absatz 1 festgelegten gleichwertig sind, einer Chargenfreigabe unterzogen;

c) die Zulassung des betreffenden Arzneimittels wurde in Übereinstimmung mit dem Unionsrecht von der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats, von der Kommission oder — bei in Nordirland in Verkehr gebrachten Arzneimitteln — von der zuständigen Behörde des Vereinigten Königreichs in Bezug auf Nordirland erteilt;

d) die Arzneimittel werden nur Patienten und Endverbrauchern in dem Mitgliedstaat bereitgestellt, in den die Arzneimittel eingeführt werden, oder, falls sie nach Nordirland eingeführt werden, nur Patienten oder Endverbrauchern in Nordirland bereitgestellt;

e) die Arzneimittel tragen die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 67.

Artikel 166 Absatz 1 Buchstabe b gilt nicht für Einfuhren, die die in Unterabsatz 1genannten Bedingungen erfüllen.

(4) Für Chargen von Arzneimitteln, die aus einem Mitgliedstaat in andere Teile des Vereinigten Königreichs als Nordirland ausgeführt und anschließend bis zum 31. Dezember 2024 nach Zypern, Irland oder Malta eingeführt werden, sind die Kontrollen bei der Einfuhr gemäß Artikel 153 Absatz 1 Unterabsätze 1 und 2 nicht erforderlich, sofern diese Chargen vor der Ausfuhr in andere Teile des Vereinigten Königreichs als Nordirland in einem Mitgliedstaat solchen Kontrollen unterzogen wurden und sofern ihnen die Kontrollberichte gemäß Artikel 153 Absatz 1 Unterabsatz 3 beigefügt sind.

(5) Liegt keine Zulassung vor und ist auch kein entsprechender Antrag anhängig, so können die zuständigen Behörden Zyperns und Maltas abweichend von Artikel 205 Absatz 1 bis zum 31. Dezember 2024 das Inverkehrbringen eines in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland zugelassenen Arzneimittels auf ihrem nationalen Markt aus Gründen der öffentlichen Gesundheit erlauben.

Die zuständigen Behörden Zyperns und Maltas können auch Zulassungen, die vor dem 20. April 2022 gemäß Artikel 205 Absatz 1 erteilt wurden und die das Inverkehrbringen eines in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland zugelassenen Arzneimittels in ihrem Land erlauben, aufrechterhalten oder bis zum 31. Dezember 2024 verlängern.

Die gemäß den Unterabsätzen 1 oder 2 erteilten, verlängerten oder aufrechterhaltenen Zulassungen sind nach dem 31. Dezember 2026 nicht mehr gültig.

(6) Abweichend von Artikel 56 Absatz 4 können die zuständigen Behörden Maltas und Zyperns Zulassungsinhabern, die in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland niedergelassen sind, Zulassungen gemäß Absatz 5 erteilen.

(7) Erteilen oder verlängern die zuständigen Behörden Zyperns oder Maltas eine Zulassung gemäß Absatz 5, so stellen sie sicher, dass die Anforderungen der vorliegenden Richtlinie erfüllt werden.

(8) Vor der Erteilung einer Zulassung gemäß Absatz 5 unternehmen die zuständigen Behörden Zyperns oder Maltas Folgendes:

a) sie unterrichten den Zulassungsinhaber in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland von dem Vorhaben, gemäß den Absätzen 5 bis 8 eine Zulassung des betreffenden Arzneimittels zu erteilen oder zu verlängern;

b) sie fordern die zuständige Behörde im Vereinigten Königreich auf, die einschlägigen Informationen über die Zulassung des betreffenden Arzneimittels vorzulegen.

(9) Die zuständigen Behörden Zyperns, Irlands und Maltas erstellen ein Verzeichnis der Arzneimittel, auf die sie die Ausnahmeregelungen gemäß diesem Artikel angewandt haben oder anzuwenden beabsichtigen, und veröffentlichen es auf ihrer Internetseite; sie stellen sicher, dass das Verzeichnis mindestens alle sechs Monate auf unabhängige Weise aktualisiert und verwaltet wird.

Artikel 212

Ausnahmen für Arzneimittel, die in Zypern, Irland, Malta oder Nordirland in Verkehr gebracht werden

Die Ausnahmen gemäß Artikel 211 Absätze 1 und 6, Artikel 8, Artikel 209 Absätze 6 und 7, Artikel 153 Absatz 3, Artikel 99 Absatz 4 und Artikel 211 Absatz 5 berühren nicht die Verpflichtungen des Zulassungsinhabers, die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des in Zypern, Irland, Malta oder Nordirland in Verkehr gebrachten Arzneimittels gemäß der vorliegenden Richtlinie zu gewährleisten.

Kapitel XVIII

Schlussbestimmungen

Artikel 213

Änderung der Anhänge

Die Kommission ist befugt, gemäß Artikel 215 delegierte Rechtsakte zu erlassen, um die Anhänge I bis VI zwecks Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt und Artikel 22 im Hinblick auf die in seinen Absätzen 2, 3, 4 und 6 festgelegten Anforderungen an die Umweltverträglichkeitsprüfung zu ändern.

Artikel 214

Ständiger Ausschuss für Humanarzneimittel

(1) Die Kommission wird von dem Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel unterstützt. Dieser Ausschuss ist ein Ausschuss im Sinne der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.

(2) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gilt Artikel 5 der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.

(3) Ist das Gutachten des Ausschusses im schriftlichen Verfahren einzuholen und wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so wird das Verfahren nur dann ohne Ergebnis abgeschlossen, wenn der Vorsitz dies innerhalb der Frist für die Erstellung des Gutachtens beschließt.

(4) Die Geschäftsordnung***, die Listen der an seinen Sitzungen teilnehmenden Stellen, die Tagesordnungen seiner Sitzungen und die Protokolle seiner Sitzungen, zusammen mit den gefassten Beschlüssen und gegebenenfalls Einzelheiten der Abstimmungen und Erklärungen zur Stimmabgabe, einschließlich der Minderheitenmeinungen,*** des Ständigen ~~Ausschuss~~**Ausschusses** für Humanarzneimittel ~~wird~~***werden*** öffentlich zugänglich gemacht. **[Abänd. 324]**

(5) Der Ständige Ausschuss für Humanarzneimittel sorgt dafür, dass seine Geschäftsordnung an das Erfordernis angepasst wird, Arzneimittel den Patienten rasch bereitzustellen, und dass die Geschäftsordnung den Aufgaben Rechnung trägt, die dem Ausschuss gemäß Kapitel III und dem Verfahren nach Artikel 42 obliegen.

Artikel 215

Ausübung der Übertragung

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

(2) Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte gemäß Artikel 4 Absatz 2, Artikel 24 Absatz 5, Artikel 25 Absatz 9, Artikel 26 Absatz 3, Artikel 28 Absätze 2 und 3, Artikel 27 Absatz 3, Artikel 63 Absatz 5, Artikel 65 Absatz 2, Artikel 67 Absatz 2, Artikel 88 Absatz 1, Artikel 92 Absatz 4, Artikel 126 Absatz 1, Artikel 150 Absatz 3, Artikel 153 Absatz 4, Artikel 161, Artikel 210 Absatz 4 und Artikel 213 wird der Kommission für einen Zeitraum von fünf Jahren ab dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie einfügen] übertragen. Die Kommission erstellt spätestens neun Monate vor Ablauf des Zeitraums von fünf Jahren einen Bericht über die Befugnisübertragung. Die Befugnisübertragung verlängert sich stillschweigend um Zeiträume gleicher Länge, es sei denn, das Europäische Parlament oder der Rat widersprechen einer solchen Verlängerung spätestens drei Monate vor Ablauf des jeweiligen Zeitraums.

Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte gemäß Artikel 210 Absätze 3 und 5 wird der Kommission auf unbestimmte Zeit ab dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] übertragen.

(3) Die Befugnisübertragung gemäß Artikel 4 Absatz 2, Artikel 24 Absatz 5, Artikel 25 Absatz 9, Artikel 26 Absatz 3, Artikel 27 Absatz 3, Artikel 28 Absätze 2 und 3, Artikel 63 Absatz 5, Artikel 65 Absatz 2, Artikel 67 Absatz 2, Artikel 88 Absatz 1, Artikel 92 Absatz 4, Artikel 126 Absatz 1, Artikel 150 Absatz 3, Artikel 153 Absatz 4, Artikel 161, Artikel 210 Absatz 4 und Artikel 213 kann vom Europäischen Parlament oder vom Rat jederzeit widerrufen werden. Der Beschluss über den Widerruf beendet die Übertragung der in diesem Beschluss angegebenen Befugnis. Er wird am Tag nach seiner Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* oder zu einem im Beschluss über den Widerruf angegebenen späteren Zeitpunkt wirksam. Die Gültigkeit von delegierten Rechtsakten, die bereits in Kraft sind, wird von dem Beschluss über den Widerruf nicht berührt.

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

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

(6) Ein delegierter Rechtsakt, der gemäß Artikel 6 Absatz 2, Artikel 26 Absatz 3, Artikel 24 Absatz 5, Artikel 28 Absätze 2 und 3, Artikel 27 Absatz 3, Artikel 63 Absatz 5, Artikel 65 Absatz 2, Artikel 67 Absatz 2, Artikel 88 Absatz 1, Artikel 92 Absatz 4, Artikel 126 Absatz 1, Artikel 150 Absatz 3 Artikel 153 Absatz 4, Artikel 161, Artikel 210 Absatz 4 und Artikel 213 erlassen wurde, tritt nur in Kraft, wenn weder das Europäische Parlament noch der Rat innerhalb einer Frist von zwei Monaten nach Übermittlung dieses Rechtsakts an das Europäische Parlament und den Rat Einwände erhoben haben oder wenn vor Ablauf dieser Frist das Europäische Parlament und der Rat beide der Kommission mitgeteilt haben, dass sie keine Einwände erheben werden. Auf Initiative des Europäischen Parlaments oder des Rates wird diese Frist um zwei Monate verlängert.

Artikel 216

Bericht

Bis zum [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = zehn Jahre nach Ablauf von 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] legt die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht über die Anwendung dieser Richtlinie vor, der auch ***im Hinblick auf den überarbeiteten Rahmen für die Zeiträume für den Unterlagenschutz unter anderem*** eine Bewertung der Verwirklichung ihrer Ziele und der für ihre Umsetzung erforderlichen Ressourcen enthält. **[Abänd. 325]**

Bis zum... [zwei Jahre nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] legt die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht vor, in dem die Angemessenheit des Rahmens für homöopathische Mittel insbesondere im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit und den Patientenschutz bewertet wird. Diesem Bericht wird gegebenenfalls ein Gesetzgebungsvorschlag beigefügt. **[Abänd. 326]**

Artikel 216a

Förderung der Forschung an, Innovation im Bereich von und Herstellung von Arzneimitteln in der Union

(1) Die Kommission legt auf der Grundlage der Ergebnisse, die in dem Bericht nach Absatz 2 veröffentlicht werden, eine Strategie für die Förderung der Forschung an, Innovation im Bereich von und Herstellung von Arzneimitteln in der Union fest. Die Mitgliedstaaten werden aufgefordert, sich an dieser Strategie zu beteiligen.

(2) Bis zum [zwei Jahre nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] legt die Kommission eine Folgenabschätzung vor, in der sie mögliche Maßnahmen bewertet, die auf Unionsebene und auf der Ebene der Mitgliedstaaten zu ergreifen sind, um in Bezug auf kritische Arzneimittel Forschung, Innovation und Herstellung in der Union zu fördern. In diesem Bericht werden unter anderem die Auswirkungen folgender Maßnahmen bewertet:

a) Finanzierung sowie Push- und Pull-Anreize zur Förderung von Forschung und Innovationen in der Union, einschließlich öffentlicher und privater Mittel für präklinische und klinische Forschung und Innovationen,

b) öffentlich-private Partnerschaften im Bereich Forschung und Innovationen,

c) regulatorische Unterstützung für öffentliche Forschungs- und Innovationseinrichtungen,

d) Anreize für die Herstellung kritischer Arzneimittel in der Union.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen müssen mit der Entwicklung der strategischen Autonomie der Union im Arzneimittelbereich im Einklang stehen. **[Abänd. 327]**

Artikel 217

Aufhebung

(1) Die Richtlinie 2001/83/EG wird mit Wirkung vom [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] aufgehoben.

(2) Die Richtlinie 2009/35/EG wird mit Wirkung vom [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] aufgehoben.

(3) Bezugnahmen auf die aufgehobenen Richtlinien 2001/83/EG und 2009/35/EG sind als Bezugnahmen auf die vorliegende Richtlinie zu verstehen. Bezugnahmen auf die aufgehobene Richtlinie 2001/83/EG sind nach Maßgabe der Entsprechungstabelle in Anhang VIII zu lesen.

Artikel 218

Übergangsbestimmungen

(1) Verfahren im Zusammenhang mit Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln, die nach Artikel 19 der Richtlinie 2001/83/EG vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] validiert wurden und am [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = der Tag vor Ablauf von 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] anhängig waren, werden gemäß Artikel 29 abgeschlossen.

(2) Verfahren, die auf der Grundlage der Artikel 29, 30, 31 und 107i der Richtlinie 2001/83/EG vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] eingeleitet wurden und am [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = der Tag vor Ablauf von 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] anhängig waren, werden gemäß den Artikeln 32 bis 34 bzw. Artikel 107k der genannten Richtlinie in der am [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = der Tag vor Ablauf von 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] geltenden Fassung abgeschlossen.

(3) Diese Richtlinie gilt auch für Arzneimittel, die vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen wurden.

Diese Richtlinie gilt auch für Registrierungen homöopathischer Arzneimittel und traditioneller pflanzlicher Arzneimittel, die gemäß der Richtlinie 2001/83/EG vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] durchgeführt wurden.

(4) Abweichend von Kapitel VI dürfen Arzneimittel, die gemäß der Richtlinie 2001/83/EG vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] in Verkehr gebracht wurden, bis zum [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = fünf Jahre nach Ablauf von 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] weiterhin auf dem Markt bereitgestellt werden, sofern sie den Bestimmungen über die Kennzeichnung und die Packungsbeilage in Titel V der Richtlinie 2001/83/EG in der am [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = der Tag vor Ablauf von 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] geltenden Fassung entsprechen.

(5) Abweichend von Artikel 81 unterliegen Referenzarzneimittel, für die der Antrag auf Zulassung vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] gestellt wurde, bis zum [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] den Bestimmungen über Datenschutzfristen gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG in der am [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] geltenden Fassung.

(6) Abweichend von Absatz 3 gelten die Meldepflichten gemäß Artikel 57 nicht für Arzneimittel, die vor dem [Amt für Veröffentlichungen: bitte Datum einfügen = 18 Monate nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen wurden.

Artikel 219

Umsetzung

(1) Die Mitgliedstaaten setzen die Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, die erforderlich sind, um dieser Richtlinie [binnen 18 Monaten nach dem Datum des Inkrafttretens dieser Richtlinie] nachzukommen Sie teilen der Kommission unverzüglich den Wortlaut dieser Vorschriften mit.

(2) Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf die vorliegende Richtlinie Bezug. In diese Vorschriften fügen sie die Erklärung ein, dass Bezugnahmen in den geltenden Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf die durch die vorliegende Richtlinie aufgehobenen Richtlinien als Bezugnahmen auf die vorliegende Richtlinie gelten. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme und die Formulierung dieser Erklärung.

(3) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der wichtigsten nationalen Vorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

Artikel 220

Inkrafttreten

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

Artikel 221

Adressaten

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu … am […]

Im Namen des Europäischen Parlaments	*Im Namen des Rates*
Die Präsidentin	*Der Präsident/Die Präsidentin*

Anhang I

IM ANTRAG ENTHALTENE ANGABEN

(1) Name bzw. Firmenname und ständige Anschrift des Antragstellers und gegebenenfalls des Herstellers;

(2) Bezeichnung des Arzneimittels;

(3) Zusammensetzung nach Art und Menge aller Bestandteile des Arzneimittels, einschließlich der Nennung des von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Freinamens (INN), falls ein INN für das Arzneimittel besteht, oder des einschlägigen chemischen Namens;

(4) eine Umweltrisikobewertung gemäß den Anforderungen in den Artikeln 22 und 23;

(5) bei Humanarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, eine Umweltrisikobewertung, in der mögliche Gefahren für die Gesundheit von Mensch und Tier sowie für die Umwelt ermittelt und beschrieben werden. Die Bewertung erfolgt im Einklang mit den in Artikel 8 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] beschriebenen Elementen und den Anforderungen des Anhangs II der vorliegenden Richtlinie basierend auf den Grundsätzen in Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates [1] unter Berücksichtigung der Besonderheiten von Arzneimitteln;

(6) Angaben über die Herstellungsweise;

(7) therapeutische Indikationen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;

(8) Dosierung, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und mutmaßliche Dauer der Haltbarkeit;

(9) Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Arzneimittels, seiner Verabreichung an Patienten und der Beseitigung der Arzneimittelabfälle, zusammen mit einer Angabe potenzieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt;

(10) Beschreibung der vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden;

(11) eine schriftliche Bestätigung darüber, dass der Hersteller des Arzneimittels durch Audits gemäß Artikel 160 die Einhaltung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis durch den Hersteller des Wirkstoffs nachgeprüft hat. Die schriftliche Bestätigung muss einen Hinweis auf das Datum des Audits und eine Erklärung enthalten, wonach das Ergebnis des Audits bestätigt, dass die Herstellung den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis genügt;

(12) Ergebnisse von:

a) pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Versuchen,

b) nichtklinischen (toxikologischen und pharmakologischen) Versuchen,

c) klinischen Prüfungen;

(13) gegebenenfalls Nachweise aus anderen Quellen klinischer Daten (nicht-interventionelle klinische Studien, Register);

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

(14) eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers, die Folgendes umfassen muss:

a) Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist,

b) Angabe der Mitgliedstaaten, in denen diese Person ansässig und tätig ist,

c) die Kontaktangaben zu dieser qualifizierten Person,

d) vom Antragsteller unterzeichnete Erklärung, dass er über die notwendigen Mittel verfügt, um den in Kapitel VI aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen,

e) Angabe des Ortes, an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird;

(15) Risikomanagementplan, mit einer Beschreibung des Risikomanagementsystems, das der Antragsteller für das betreffende Arzneimittel einführen wird, verbunden mit einer Zusammenfassung;

(16) eine Erklärung dahin gehend, dass die klinischen Prüfungen, die außerhalb der Europäischen Union durchgeführt wurden, den ethischen Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 entsprechen;

(17) eine Fachinformation nach Artikel 62, ein Modell der äußeren Umhüllung mit den Angaben des Anhangs IV, der Primärverpackung des Arzneimittels mit den Angaben des Artikels 66 sowie die Packungsbeilage gemäß Artikel 64;

(18) ein Nachweis darüber, dass der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Arzneimitteln besitzt;

(19) Kopien von:

a) allen in einem anderen Mitgliedstaat oder einem Drittland erteilten Zulassungen des betreffenden Arzneimittels, einer Zusammenfassung der Unbedenklichkeitsdaten einschließlich der Daten aus den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, soweit verfügbar, und den Berichten über vermutete Nebenwirkungen, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein nach dieser Richtlinie gestellter Zulassungsantrag geprüft wird;

b) der vom Antragsteller gemäß Artikel 62 vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 43 genehmigten Fachinformation und der gemäß Artikel 64 vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 76 genehmigten Packungsbeilage;

c) Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Zulassung, ob in der Union oder in einem Drittland, und der Gründe für diese Entscheidung;

(20) eine Kopie jeder Ausweisung des Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden im Sinne des Artikels 63 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] zusammen mit einer Kopie der entsprechenden Stellungnahme der Agentur;

(21) betrifft der Antrag ein antimikrobielles Arzneimittel, so muss der Antrag auch Folgendes enthalten:

a) einen Plan für den verantwortungsvollen Umgang mit ***und Zugang zu*** antimikrobiellen Mitteln, der insbesondere Folgendes umfasst: **[Abänd. 328]**

i) Informationen über Maßnahmen zur Risikominderung zur Begrenzung der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen im Zusammenhang mit der Verwendung, Verschreibung und Verabreichung des Arzneimittels;

ii) Angaben dazu, wie der Zulassungsinhaber Resistenzen gegen das antimikrobielle Arzneimittel zu überwachen und bei der zuständigen Behörde zu melden gedenkt;

iia) Informationen über Maßnahmen für eine Strategie zur Förderung des Zugangs, einschließlich der vorgeschlagenen Kapazität der Produktionskette; **[Abänd. 329]**

iib) Informationen über Maßnahmen zur Sicherstellung der zeitnahen Erteilung von Zulassungen in den wichtigsten Gebieten; und **[Abänd. 330]**

iic) Informationen über Maßnahmen zur Überwachung der Wirksamkeit der Verwaltung und des Zugangs. **[Abänd. 331]**

b) eine Beschreibung der besonderen Informationsanforderungen nach Artikel 58;

c) Angaben zur Packungsgröße, die der üblichen Dosierung und der Behandlungsdauer entsprechen muss;

(22) betrifft ein Antrag die Zulassung eines Radionuklidgeneratoren, so muss er zusätzlich zu den Anforderungen der Artikel 6 und 9 auch Folgendes enthalten:

a) eine allgemeine Beschreibung des Systems sowie eine detaillierte Beschreibung der Bestandteile des Systems, die die Zusammensetzung oder Qualität der Tochternuklidzubereitung beeinflussen können,

b) qualitative und quantitative Besonderheiten des Eluats oder Sublimats;

(23) Zertifikate über die Gute Herstellungspraxis.

Anhang II

ANALYTISCHE, TOXIKOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHE UND ÄRZTLICHE ODER KLINISCHE VORSCHRIFTEN UND NACHWEISE ÜBER VERSUCHE MIT ARZNEIMITTELN

INHALTSVERZEICHNIS

Einführung und allgemeine Grundlagen

Teil I: Standardanforderungen an einen Zulassungsantrag

1. Modul 1: Administrative Angaben

1.1. Inhaltsverzeichnis

1.2. Antragsformular

1.3. Fachinformation, Kennzeichnung und Packungsbeilage

1.3.1. Fachinformation

1.3.2. Kennzeichnung und Packungsbeilage

1.3.3. Modelle (Mock-ups) und Muster

1.3.4. In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Fachinformationen

1.4. Angaben zu den Sachverständigen

1.5. Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten

1.6. Umweltrisikobewertung

2. Modul 2: Zusammenfassungen

2.1. Gesamtinhaltsverzeichnis

2.2. Einführung

2.3. Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität

2.4. Nichtklinische Übersicht

2.5. Klinische Übersicht

2.6. Nichtklinische Zusammenfassung

2.7. Klinische Zusammenfassung

3. Modul 3: Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/oder biologische Wirkstoffe enthalten

3.1. Format und Präsentation

3.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen

3.2.1. Wirkstoff(e)

3.2.1.1. Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe

3.2.1.2. Herstellungsprozess des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.1.3. Charakterisierung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.1.5. Referenzstandards oder -materialien

3.2.1.6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs

3.2.1.7. Stabilität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.2. Fertigarzneimittel

3.2.2.1. Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

3.2.2.2. Pharmazeutische Entwicklung

3.2.2.3. Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels

3.2.2.4. Kontrolle der Hilfsstoffe

3.2.2.5. Kontrolle des Fertigarzneimittels
3.2.2.6. Referenzstandards oder -materialien
3.2.2.7. Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels
3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels
4. Modul 4: Nichtklinische Berichte
4.1. Format und Präsentation
4.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen
4.2.1. Pharmakologie
4.2.2. Pharmakokinetik
4.2.3. Toxikologie
5. Modul 5: Berichte über klinische Studien
5.1. Format und Präsentation
5.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen
5.2.1. Berichte über biopharmazeutische Studien
5.2.2. Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial
5.2.3. Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen
5.2.4. Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen
5.2.5. Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
5.2.5.1. Berichte über kontrollierte klinische Studien zur angegebenen Indikation
5.2.5.2. Berichte über unkontrollierte klinische Studien, Berichte über Analysen der Daten aus mehr als einer Studie und weitere Berichte über klinische Studien
5.2.6. Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen
5.2.7. Prüfbögen und Datenblätter
Teil II: Spezifische Zulassungsanträge und Anforderungen
1. Allgemeine medizinische Verwendung
2. Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen
3. Unter besonderen Umständen erforderliche zusätzliche Angaben
4. Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen
5. Fixe Kombinationen
6. Unterlagen für Anträge unter außergewöhnlichen Umständen
7. Gemischte Zulassungsanträge
Teil III: Besondere Arzneimittel
1. Biologische Arzneimittel
1.1. Aus Plasma gewonnene Arzneimittel
1.2. Vakzine
2. Radiopharmazeutika und ihre Vorstufen
2.1. Radiopharmazeutika
2.2. Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung
3. Homöopathische Arzneimittel
4. Pflanzliche Arzneimittel
5. Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs)

Teil IV: Arzneimittel für neuartige Therapien

1. Einleitung

2. Begriffsbestimmungen

2.1. Gentherapeutikum

2.2. Somatisches Zelltherapeutikum

3. Besondere Anforderungen zu Modul 3

3.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

3.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

3.2.1. Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe

3.2.1.1. Gentherapeutikum, das eine oder mehrere rekombinante Nukleinsäuresequenzen, einen oder mehrere genetisch veränderte Mikroorganismen oder ein oder mehrere genetisch veränderte Viren enthält

3.2.1.2. Gentherapeutikum, das genetisch veränderte Zellen enthält

3.2.2. Besondere Anforderungen

3.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

3.3.1. Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe

3.3.2. Besondere Anforderungen

3.3.2.1. Ausgangsstoffe

3.3.2.2. Herstellungsverfahren

3.3.2.3. Charakterisierungs- und Kontrollstrategie

3.3.2.4. Hilfsstoffe

3.3.2.5. Entwicklungsstudien

3.3.2.6. Referenzmaterialien

3.4. Besondere Anforderungen an Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien

3.4.1. Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

3.4.2. Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

4. Besondere Anforderungen zu Modul 4

4.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

4.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

4.2.1. Pharmakologie

4.2.2. Pharmakokinetik

4.2.3. Toxikologie

4.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

4.3.1. Pharmakologie

4.3.2. Pharmakokinetik

4.3.3. Toxikologie

5. Besondere Anforderungen zu Modul 5

5.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

5.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

5.2.1. Studien zur Pharmakokinetik am Menschen

5.2.2. Studien zur Pharmakodynamik am Menschen

5.2.3. Studien zur Unbedenklichkeit

5.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika

5.3.1. Somatische Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion bestimmter aktiver Biomoleküle beruht

5.3.2. Biodistribution, Persistenz und dauerhaftes Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika

5.3.3. Studien zur Unbedenklichkeit

5.4. Besondere Anforderungen an biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

5.4.1. Studien zur Pharmakokinetik

5.4.2. Studien zur Pharmakodynamik

5.4.3. Studien zur Unbedenklichkeit

Einführung und allgemeine Grundlagen

(1) Die Angaben und Unterlagen, die einem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 und Artikel 10 Absatz 1 beiliegen müssen, sind entsprechend den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen und müssen sich an den Leitlinien orientieren, die die Kommission unter folgendem Titel veröffentlicht hat: Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 2B, Mitteilung an die Antragsteller, Humanarzneimittel, Struktur und Inhalt des Antrags, Common Technical Document (CTD).

(2) Die Angaben und Unterlagen sind in Form von fünf Modulen vorzulegen: Modul 1 enthält die spezifischen administrativen Daten für die Europäische Gemeinschaft, Modul 2 enthält Zusammenfassungen zur Qualität, Präklinik und Klinik, Modul 3 enthält chemische, pharmazeutische und biologische Informationen, Modul 4 enthält nichtklinische Berichte und Modul 5 enthält Berichte über klinische Studien. Durch diesen Aufbau wird ein einheitliches Format für alle Gebiete der ICH ([1]) (Europäische Gemeinschaft, Vereinigte Staaten, Japan) erreicht. Diese fünf Module sind unter strenger Einhaltung des Formats, des Inhalts und des Nummerierungssystems vorzulegen, die in Band 2B der vorstehend genannten Mitteilung an die Antragsteller in allen Einzelheiten ausgeführt werden.

(3) Der für die Europäische Gemeinschaft spezifische Antragsaufbau nach dem CTD gilt für sämtliche Zulassungsanträge jeglicher Art, ungeachtet des jeweiligen Verfahrens (zentralisiertes Verfahren, gegenseitige Anerkennung oder nationale Zulassung) und unabhängig davon, ob sie auf einem vollständigen oder einem verkürzten Antragsverfahren beruhen. Ebenso gilt er für alle Arten von Arzneimitteln, darunter auch neue chemische Stoffe, Radiopharmazeutika, Plasmaderivate, Impfstoffe, pflanzliche Arzneimittel usw.

(4) Bei der Zusammenstellung des Zulassungsantrages sollten die Antragsteller auch die wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln berücksichtigen, die vom Ausschuss für Arzneispezialitäten (Committee for Proprietory Medicinal Products, CPMP) verabschiedet und von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (European Medicine Evaluation Agency, EMEA) veröffentlicht wurden; dies gilt ebenso für die übrigen Leitlinien der Gemeinschaft im Arzneimittelbereich, die die Kommission in den einzelnen Bänden der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat.

(5) Hinsichtlich der qualitätsbezogenen Teile (chemische, pharmazeutische und biologische Informationen) des Dossiers sind alle Monografien und die allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs maßgeblich.

(6) Beim Herstellungsprozess sind die Anforderungen der Richtlinie 91/356/EWG der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel ([2]) sowie die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis einzuhalten, die die Kommission in Band 4 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat.

(7) Der Antrag muss sämtliche Informationen enthalten, die für die Beurteilung des betreffenden Arzneimittels relevant sind, unabhängig davon, ob sie für das Arzneimittel günstig oder ungünstig ausfallen. Insbesondere sind auch alle relevanten Einzelheiten etwaiger unvollständiger oder abgebrochener pharmako-toxikologischer oder klinischer Versuche oder Prüfungen mit dem Arzneimittel und/oder abgeschlossener Prüfungen bezüglich therapeutischer Indikationen, die nicht unter den Antrag fallen, anzugeben.

(8) Bei allen klinischen Prüfungen, die innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt werden, sind die Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ([3]) einzuhalten. Damit bei der Beurteilung eines Antrags auch jene klinischen Prüfungen berücksichtigt werden, die außerhalb der Europäischen Gemeinschaft für solche Arzneimittel vorgenommen werden, die für die Verwendung innerhalb der Gemeinschaft bestimmt sind, sind die Konzeption dieser Prüfungen sowie ihre Durchführung und die Berichterstattung darüber hinsichtlich der

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
([2]) ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.
([3]) ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

Grundsätze der Guten klinischen Praxis und der Ethik an Grundsätzen auszurichten, die den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG entsprechen. Sie sind im Einklang mit ethischen Grundsätzen auszuführen, wie sie beispielsweise in der Deklaration von Helsinki wiedergegeben sind.

(9) Nichtklinische (pharmako-toxikologische) Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen, die in der Richtlinie 87/18/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen ([4]) sowie in der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) ([5]) festgelegt sind.

(10) Die Mitgliedstaaten gewährleisten zudem, dass alle Versuche an Tieren gemäß 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 durchgeführt werden.

(11) Um die Nutzen-Risiko-Bewertung zu überwachen, ist der zuständigen Behörde jede neue Information, die nicht im ursprünglichen Antrag enthalten ist, sowie jede Information aus der Pharmakovigilanz vorzulegen. Nachdem eine Zulassung erteilt wurde, ist den zuständigen Behörden jede Änderung der Daten im Dossier entsprechend den Vorschriften der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 ([6]) und (EG) Nr. 1085/2003 ([7]) der Kommission, in ihrer geltenden Fassung, oder gegebenenfalls entsprechend einzelstaatlichen Vorschriften sowie entsprechend den Anforderungen, die die Kommission in Band 9 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat, vorzulegen.

Der vorliegende Anhang ist in vier Teile untergliedert:

— Teil I enthält eine Beschreibung des Antragsformulars, der Fachinformation, der Kennzeichnung, der Packungsbeilage und der Anforderungen an die Präsentation von vollständigen Anträgen (Module 1 bis 5).

— Teil II enthält die Ausnahmen bei „spezifischen Anträgen“, d. h. bei allgemeiner medizinischer Verwendung, bei im Wesentlichen gleichen Arzneimitteln, bei fixen Kombinationen, bei ähnlichen biologischen Arzneimitteln, bei Zulassungen unter außergewöhnlichen Bedingungen und bei gemischten Anträgen (teils mit wissenschaftlicher Bibliografie, teils mit eigenen Studien).

— Teil III befasst sich mit den „besonderen Anforderungen an Anträge“ für biologische Arzneimittel (Plasma-Stammdokumentation, Impfantigen-Stammdokumentation), Radiopharmazeutika, homöopathische und pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittel für seltene Leiden.

— Teil IV regelt die Anträge bei „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ und enthält besondere Anforderungen für Gentherapeutika (unter Einsatz autologer oder allogener menschlicher Systeme oder auch xenogener Systeme) und für Zelltherapeutika menschlichen oder tierischen Ursprungs, und xenogenen Produkten, die für die Transplantation bestimmt sind.

TEIL I

STANDARDANFORDERUNGEN AN EINEN ZULASSUNGSANTRAG

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE ANGABEN

1.1. Inhaltsverzeichnis

Für die Module 1 bis 5 des eingereichten Antrages ist ein vollständiges Inhaltsverzeichnis vorzulegen.

1.2. Antragsformular

Für das Arzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, sind sein Name und der Name des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) sowie die Darreichungsform, die Art der Anwendung, die Stärke und die Art des Behältnisses, einschließlich der Packungsgröße, anzugeben.

([4]) ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 29.
([5]) ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35.
([6]) Siehe S. 1. dieses Amtsblatts.
([7]) Siehe S. 1. dieses Amtsblatts.

Es sind der Name und die Anschrift des Antragstellers, der Name und die Anschrift der Hersteller und der Standorte, die an den einzelnen Herstellungsphasen beteiligt sind, (einschließlich des Herstellers des Fertigprodukts und des Herstellers/der Hersteller des Wirkstoffs/der Wirkstoffe) sowie gegebenenfalls der Name und die Anschrift des Importeurs anzugeben.

Der Antragsteller gibt an, um welche Art von Antrag es sich handelt und welche Muster gegebenenfalls beigelegt werden.

Den administrativen Daten sind Abschriften der in Artikel 40 festgelegten Herstellungserlaubnis sowie eine Liste der Länder, in denen bereits eine Zulassung erteilt wurde, Abschriften aller von den Mitgliedstaaten genehmigten Fachinformationen gemäß Artikel 11 und schließlich eine Liste von Ländern, in denen ein Antrag gestellt wurde, beizufügen.

Wie anhand des Antragsformulars zu erkennen ist, muss der Antragsteller u. a. ausführliche Angaben zu folgenden Punkten machen: das Arzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, die Rechtsgrundlage des Antrags, der vorgeschlagene Zulassungsinhaber und der/die Hersteller, der Status als Arzneimittel für seltene Leiden, die wissenschaftliche Beratung und das pädiatrische Entwicklungsprogramm.

1.3. **Fachinformation, Kennzeichnung und Packungsbeilage**

1.3.1. *Fachinformation*

Der Antragsteller muss eine Fachinformation gemäß Artikel 11 vorschlagen.

1.3.2. *Kennzeichnung und Packungsbeilage*

Es ist ein Textvorschlag für die Kennzeichnung auf der Primärverpackung und auf der äußeren Umhüllung sowie für die Packungsbeilage vorzulegen. Dabei sind die verbindlichen Auflagen, die in Titel V über die Kennzeichnung von Humanarzneimitteln (Artikel 63) und über die Packungsbeilage (Artikel 59) aufgeführt sind, in allen Punkten einzuhalten.

1.3.3. *Modelle (Mock-ups) und Muster*

Der Antragsteller muss für die Primärverpackung, die äußere Umhüllung, die Beschriftung und die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels Muster und/oder Modelle vorlegen.

1.3.4. *In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Fachinformationen*

Den administrativen Daten des Antragsformulars sind gegebenenfalls Abschriften aller in den Mitgliedstaaten bereits genehmigten Fachinformationen gemäß Artikel 11 und 21 sowie eine Liste der Länder, in denen bereits ein Antrag gestellt wurde, beizufügen.

1.4. **Angaben zu den Sachverständigen**

Gemäß Artikel 12 Absatz 2 müssen die Sachverständigen ihre Anmerkungen zu den Angaben und Unterlagen, aus denen der Antrag besteht, insbesondere zu den Modulen 3, 4 und 5 (chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation, nichtklinische Dokumentation bzw. klinische Dokumentation) in ausführlichen Berichten vorlegen. Dabei wird von den Sachverständigen verlangt, dass sie sich mit den kritischen Fragen hinsichtlich der Qualität des Arzneimittels und der an Tieren und Menschen durchgeführten Untersuchungen befassen und alle Daten aufzeigen, die für die Bewertung sachdienlich sind.

Um diesen Auflagen gerecht zu werden, sind eine Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität, ein nichtklinischer Überblick (Daten aus Untersuchungen an Tieren) und ein klinischer Überblick vorzulegen, die in Modul 2 des Antrags enthalten sein müssen. Modul 1 muss eine von den Sachverständigen unterzeichnete Erklärung enthalten, in der ihr Ausbildungsprofil und ihre Berufserfahrung knapp beschrieben sind. Die Sachverständigen müssen über die geeignete fachliche oder berufliche Befähigung verfügen. Es ist anzugeben, welches berufliche Verhältnis zwischen Sachverständigem und Antragsteller besteht.

1.5. **Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten**

Die spezifischen Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten werden in Teil II dieses Anhangs behandelt.

1.6. **Umweltrisikobewertung**

Zulassungsanträge müssen gegebenenfalls eine zusammenfassende Beurteilung möglicher Umweltgefährdungen durch die Verwendung und/oder Beseitigung des Arzneimittels sowie Vorschläge für geeignete Beschriftungen enthalten. Es ist auch auf eine Umweltgefährdung in Verbindung mit der Freisetzung von Arzneimitteln einzugehen, die genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates ([8]) enthalten bzw. aus solchen bestehen.

Die einschlägigen Angaben zur Umweltgefährdung müssen in Form einer Anlage zu Modul 1 vorliegen.

Diese Angaben sind entsprechend der Richtlinie 2001/18/EG zu machen und es sind dabei sämtliche von der Kommission in Verbindung mit der Umsetzung dieser Richtlinie veröffentlichten Leitfäden zu berücksichtigen.

Die Angaben umfassen:

— eine Einführung,

— eine Abschrift aller schriftlichen Zustimmungen für die absichtliche Freisetzung des/der GVO in die Umwelt zu Forschungs- und Entwicklungszwecken gemäß Teil B der Richtlinie 2001/18/EG,

— die gemäß den Anhängen II bis IV der Richtlinie 2001/18/EG erforderlichen Angaben einschließlich der angewandten Nachweis- und Bestimmungsmethoden und des GVO-Codes sowie alle weiteren Angaben über den GVO oder das Arzneimittel, die für die Beurteilung der Umweltverträglichkeit von Bedeutung sind,

— einen Bericht über die gemäß den Bestimmungen des Anhangs II der Richtlinie 2001/18/EG durchgeführte Umweltrisikobewertung auf der Grundlage der in den Anhängen III und IV derselben Richtlinie genannten Angaben,

— eine unter Berücksichtigung aller vorstehend genannten Informationen und der Umweltrisikobewertung erstellte Schlussfolgerung, in der eine zweckmäßige Strategie für das Risikomanagement vorgeschlagen wird, die einen Plan für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen umfasst und alle besonderen Angaben nennt, welche für den fraglichen GVO und das betreffende Arzneimittel in der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage erscheinen müssen,

— geeignete Maßnahmen zur Information der Öffentlichkeit.

Ferner müssen darin eine datierte Unterschrift des Verfassers, Angaben zu seinem Ausbildungsprofil und zu seiner Berufserfahrung sowie eine Erklärung darüber, welche Verbindung zwischen Verfasser und Antragsteller besteht, enthalten sein.

2. MODUL 2: ZUSAMMENFASSUNGEN

Zweck dieses Moduls ist es, die chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten, die nichtklinischen und klinischen Daten, die jeweils Gegenstand von Modul 3, 4 bzw. 5 des Antrages sind, zusammenzufassen und zudem die in Artikel 12 dieser Richtlinie beschriebenen Berichte/Übersichten vorzulegen.

Kritische Fragen sind aufzugreifen und zu analysieren. Es sind Zusammenfassungen des Sachverhalts, u. a. auch in Tabellenformat, vorzulegen. Diese Berichte müssen Querverweise auf die Tabellenformate oder die Angaben in der Hauptdokumentation enthalten, die in Modul 3 (chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation), Modul 4 (nichtklinische Dokumentation) und Modul 5 (klinische Dokumentation) vorliegt.

Die in Modul 2 enthaltenen Informationen sind entsprechend dem Format, Inhalt und Nummerierungssystem vorzulegen, die in Band 2 der Mitteilung an die Antragsteller ausgeführt wurden. In Bezug auf die Übersichten und Zusammenfassungen sind die hier aufgeführten wesentlichen Grundsätze und Anforderungen einzuhalten:

2.1. **Gesamtinhaltsverzeichnis**

Modul 2 muss ein Inhaltsverzeichnis der in den Modulen 2 bis 5 vorgelegten wissenschaftlichen Unterlagen enthalten.

([8]) ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

2.2. **Einführung**

Es sind Angaben zur pharmakotherapeutischen Gruppe, Wirkungsweise und vorgeschlagenen klinischen Verwendung der Arzneimittel, für die der Zulassungsantrag gestellt wird, zu machen.

2.3. **Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität**

Eine Übersicht über die Informationen bezüglich der chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten ist in Form einer Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität vorzulegen.

Auf entscheidende kritische Parameter und Fragen hinsichtlich qualitätsbezogener Aspekte ist ebenso hinzuweisen wie auf die Begründung, falls von den einschlägigen Leitlinien abgewichen wurde. Dieses Dokument deckt sich in Erfassungsbereich und Aufbau mit den entsprechenden ausführlichen Daten, die unter Modul 3 vorgelegt werden.

2.4. **Nichtklinische Übersicht**

Hier ist eine integrierte kritische Einschätzung der anhand von Tierversuchen oder In-vitro-Versuchen vorgenommenen nichtklinischen Bewertung des Arzneimittels erforderlich. Dies umfasst auch eine Erörterung und Begründung der Prüfstrategie und einer etwaigen Abweichung von den einschlägigen Leitlinien.

Außer bei biologischen Arzneimitteln gehört dazu auch die Beurteilung der Verunreinigungen und Abbauprodukte sowie ihrer möglichen pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen. Es ist ferner zu erörtern, welche Folgen etwaige Unterschiede in der Chiralität, in der chemischen Form und im Verunreinigungsprofil zwischen dem in den nichtklinischen Studien verwendeten Prüfpräparat und dem künftigen Handelspräparat haben.

Im Falle biologischer Arzneimittel ist die Vergleichbarkeit des in nichtklinischen und klinischen Studien verwendeten Materials mit dem künftigen Handelspräparat zu bewerten.

Für jeden neuartigen Hilfsstoff ist eine eigene Sicherheitsbewertung erforderlich.

Es ist zu bestimmen, welche Merkmale des Arzneimittels in den nichtklinischen Studien nachgewiesen wurden, und die Bedeutung der Erkenntnisse für die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei dessen beabsichtigter klinischer Verwendung beim Menschen sind zu erörtern.

2.5. **Klinische Übersicht**

Die klinische Übersicht soll eine kritische Analyse der in der klinischen Zusammenfassung und in Modul 5 enthaltenen klinischen Daten bieten. Es ist der Ansatz für die klinische Entwicklung des Arzneimittels, einschließlich des kritischen Studiendesigns, der studienbezogenen Entscheidungen und der Studiendurchführung anzugeben.

Es ist ein kurzer Überblick über die klinischen Erkenntnisse, einschließlich wichtiger Einschränkungen sowie einer Nutzen-Risiko-Bewertung anhand der Ergebnisse der klinischen Studien, vorzulegen. Zudem ist zu interpretieren, inwiefern die Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die vorgeschlagene Dosis und die Zielindikationen untermauern, und zu bewerten, wie die Fachinformation und andere Vorgehensweisen es ermöglichen, den Nutzen zu optimieren und die Risiken zu kontrollieren.

Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die während der Entwicklung auftraten, sowie ungelöste Fragen sind zu erläutern.

2.6. **Nichtklinische Zusammenfassung**

Die Ergebnisse der pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Studien, die an Tieren oder in vitro durchgeführt wurden, sind als Zusammenfassungen des Sachverhalts in Text- und Tabellenform in folgender Reihenfolge vorzulegen:

— Einführung

— Pharmakologie: Zusammenfassung in Textform

— Pharmakologie: Zusammenfassung in Tabellenform

— Pharmakokinetik: Zusammenfassung in Textform

— Pharmakokinetik: Zusammenfassung in Tabellenform

— Toxikologie: Zusammenfassung in Textform

— Toxikologie: Zusammenfassung in Tabellenform

2.7. **Klinische Zusammenfassung**

Eine detaillierte, sachbezogene Zusammenfassung der in Modul 5 enthaltenen klinischen Daten über das Arzneimittel ist vorzulegen. Dies umfasst auch die Ergebnisse aller biopharmazeutischen Studien, der klinischen Studien zur Pharmakologie und der klinischen Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Es ist eine Übersichtsdarstellung der einzelnen Studien erforderlich.

Die zusammengefassten klinischen Informationen sind in folgender Reihenfolge vorzulegen:

— Zusammenfassung der Studien zur Biopharmazeutik und verwandter Analysemethoden

— Zusammenfassung der klinischen Studien zur Pharmakologie

— Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeitsstudien

— Zusammenfassung der klinischen Unbedenklichkeitsstudien

— Übersichtsdarstellungen der einzelnen Studien

3. MODUL 3: CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE INFORMATIONEN ZU ARZNEIMITTELN, DIE CHEMISCHE UND/ODER BIOLOGISCHE WIRKSTOFFE ENTHALTEN

3.1. **Format und Präsentation**

Modul 3 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

— Inhaltsverzeichnis

— Gesamtheit der Daten

— *Wirkstoff*

Allgemeine Angaben

— Nomenklatur

— Struktur

— Allgemeine Eigenschaften

Herstellung

— Hersteller

— Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

— Materialkontrollen

— Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

— Prozessvalidierung und/oder -bewertung

— Entwicklung des Herstellungsprozesses

Charakterisierung

— Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale

— Verunreinigungen

Kontrolle des Wirkstoffs

— Spezifikation

— Analytische Verfahren

— Validierung der analytischen Verfahren

— Chargenanalysen

— Begründung der Spezifikation

Referenzstandards oder -materialien

Behältnis und Verschlusssystem

Stabilität

— Zusammenfassung und Schlussfolgerungen zur Stabilität

— Stabilitätsstudienprotokoll und Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung

— Stabilitätsdaten

— *Fertigarzneimittel*

Beschreibung und Zusammensetzung des Arzneimittels

Pharmazeutische Entwicklung

— Bestandteile des Arzneimittels
  — Wirkstoff
  — Hilfsstoffe
— Arzneimittel
  — Entwicklung der Formulierung
  — Zuschläge
  — Physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften
— Entwicklung des Herstellungsprozesses
— Behältnis und Verschlusssystem
— Mikrobiologische Eigenschaften
— Kompatibilität

Herstellung

— Hersteller
— Chargenformel
— Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen
— Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte
— Prozessvalidierung und/oder -bewertung

Kontrolle der Hilfsstoffe

— Spezifikationen
— Analytische Verfahren
— Validierung der analytischen Verfahren
— Begründung der Spezifikationen
— Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft
— Neuartige Hilfsstoffe

Kontrolle des Fertigarzneimittels

— Spezifikation(en)
— Analytische Verfahren
— Validierung der analytischen Verfahren
— Chargenanalysen
— Charakterisierung der Verunreinigungen
— Begründung der Spezifikation(en)

Referenzstandards oder -materialien

Behältnis und Verschlusssystem

Haltbarkeit

— Zusammenfassung und Schlussfolgerungen zur Haltbarkeit
— Stabilitätsstudienprotokoll und Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung
— Haltbarkeitsdaten

— *Anlagen*
  — Räumlichkeiten und Ausstattung (nur bei biologischen Arzneimitteln)
  — Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien
  — Hilfsstoffe

— *Zusatzangaben innerhalb der Europäischen Gemeinschaft*

— Schema zur Prozessvalidierung für das Arzneimittel

— Medizinprodukt

— Eignungszertifikat(e)

— Arzneimittel, die Stoffe tierischer und/oder menschlicher Herkunft enthalten oder in deren Herstellungsprozess solche Stoffe verwendet werden (TSE-Verfahren)

— Literaturverweise

3.2. **Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen**

(1) Die vorzulegenden chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten müssen sowohl hinsichtlich des Wirkstoffs/der Wirkstoffe als auch hinsichtlich des Fertigarzneimittels alle einschlägigen Angaben zu folgenden Punkten enthalten: Entwicklung, Herstellungsprozess, kennzeichnende Merkmale und Eigenschaften, Verfahren und Anforderungen zur Qualitätskontrolle, Haltbarkeit sowie eine Beschreibung von Zusammensetzung und Verpackung des Fertigarzneimittels.

(2) Die vorzulegenden Informationen gliedern sich in zwei Hauptblöcke, wovon sich einer auf den/die Wirkstoff(e) und der andere auf das Fertigarzneimittel bezieht.

(3) Dieses Modul muss zusätzlich ausführliche Informationen zu den Ausgangs- und Rohstoffen, die während der Herstellungsschritte des Wirkstoffs/der Wirkstoffe verwendet werden, und zu den Hilfsstoffen liefern, die in der Formulierung des Fertigarzneimittels verarbeitet werden.

(4) Alle Verfahren und Methoden, die bei der Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs und des Fertigarzneimittels eingesetzt werden, sind hinreichend ausführlich zu beschreiben, sodass sie sich auf Aufforderung der zuständigen Behörde in Kontrollprüfungen wiederholen lassen. Alle Prüfverfahren müssen dem zu dieser Zeit geltenden Stand der Technik entsprechen und validiert sein. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind anzugeben. Handelt es sich um Verfahren aus dem Europäischen Arzneibuch, ist diese Beschreibung durch den entsprechenden genauen Verweis auf die Monografie(n) und das/die allgemeine(n) Kapitel zu ersetzen.

(5) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Stoffe, Zubereitungen und Darreichungsformen. Bezüglich anderer Stoffe kann jeder Mitgliedstaat die Einhaltung seines eigenen nationalen Arzneibuchs verlangen.

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, so muss auf diese Verunreinigungen hingewiesen und die zulässige Obergrenze angegeben werden; eine geeignete Prüfmethode ist zu beschreiben. Die zuständigen Behörden können von dem Zulassungsinhaber geeignete Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation 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 Zulassungsinhaber muss den für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikationen vorlegen.

Handelt es sich um Analyseverfahren aus dem Europäischen Arzneibuch, ist diese Beschreibung in den jeweiligen Abschnitten durch den entsprechenden genauen Verweis auf die Monografie(n) und das/die allgemeine(n) Kapitel zu ersetzen.

(6) Falls sich eine Beschreibung der Ausgangs- und Rohstoffe, des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder des Hilfsstoffs/der Hilfsstoffe weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats findet, kann die Übereinstimmung mit einer Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden. In solchen Fällen hat der Antragsteller eine Abschrift der Monografie zusammen mit der Validierung der in der Monografie enthaltenen Analyseverfahren und gegebenenfalls einer Übersetzung einzureichen.

(7) Sind der Wirkstoff und/oder ein Roh- und Ausgangsstoff oder ein Hilfsstoff Gegenstand einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs, so kann der Antragsteller beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) ein Eignungszertifikat beantragen, das im Falle der Erteilung in den betreffenden Abschnitt dieses Moduls aufgenommen wird. Derartige Bescheinigungen der Eignung der Monografie des Europäischen Arzneibuchs gelten als Ersatz für die maßgebenden Daten der entsprechenden Abschnitte, wie sie in diesem Modul beschrieben werden. Der Hersteller versichert dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln nicht geändert wurde.

(8) Bei einem klar definierten Wirkstoff trägt der Hersteller des Wirkstoffs oder der Antragsteller dafür Sorge, dass

i) eine eingehende Beschreibung des Herstellungsprozesses,

ii) die Qualitätskontrolle während der Herstellung und

iii) die Prozessvalidierung

als eigenes Dokument in Form einer Wirkstoff-Stammdokumentation (DMF) vom Hersteller des Wirkstoffs direkt an die zuständigen Behörden übermittelt wird.

In diesem Fall muss jedoch der Hersteller dem Antragsteller alle Daten liefern, die gegebenenfalls erforderlich sind, damit dieser die Verantwortung für das Arzneimittel übernehmen kann. Der Hersteller muss dem Antragsteller schriftlich bestätigen, dass er eine Einheitlichkeit der einzelnen Chargen gewährleistet und den Herstellungsprozess oder die Spezifikationen nicht verändert, ohne den Antragsteller darüber in Kenntnis zu setzen. Die einschlägigen Angaben und Unterlagen für den Antrag auf eine derartige Änderung sind den zuständigen Behörden vorzulegen; sie sind auch dem Antragsteller vorzulegen, wenn sie den öffentlichen Teil der Wirkstoff-Stammdokumentation betreffen.

(9) Zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs sind folgende speziellen Maßnahmen zu treffen (von Wiederkäuern stammende Materialien): Für jede Stufe des Herstellungsprozesses muss der Antragsteller nachweisen, dass die verwendeten Materialien mit den von der Kommission im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlichten und aktualisierten Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel im Einklang stehen. Der Nachweis der Übereinstimmung mit diesen Leitlinien kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, das vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) ausgestellt wurde, oder indem die wissenschaftlichen Daten vorgelegt werden, die diese Übereinstimmung belegen.

(10) In Bezug auf Fremd-Agenzien sind die Informationen zur Bewertung des Risikos einer möglichen Kontaminierung mit Fremd-Agenzien viraler und nicht-viraler Art sowohl entsprechend den einschlägigen Leitlinien als auch entsprechend der einschlägigen allgemeinen Monografie und dem allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs vorzulegen.

(11) Sämtliche speziellen Geräte und Anlagen, die auf irgendeiner Stufe des Herstellungsprozesses verwendet werden, sowie die Kontrollvorgänge im Zusammenhang mit dem Arzneimittel sind angemessen ausführlich zu beschreiben.

(12) Fällt ein Produkt gemäß Artikel 1 Absatz 8 Unterabsatz 2 oder Absatz 9 Unterabsatz 2 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates ([9]) in den Geltungsbereich dieser Richtlinie, enthält der Zulassungsantrag, sofern verfügbar, die Ergebnisse der Bewertung der Konformität des Medizinprodukt-Teils mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der genannten Verordnung, die in der EU-Konformitätserklärung des Herstellers oder in der von einer Benannten Stelle ausgestellten einschlägigen Bescheinigung, die es dem Hersteller erlaubt, das Medizinprodukt mit der CE-Kennzeichnung zu versehen, enthalten sind.

([9]) Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1).

Enthält der Antrag die Ergebnisse der in Unterabsatz 1 genannten Konformitätsbewertung nicht und müsste gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 an der Konformitätsbewertung des Medizinprodukts für sich allein genommen eine Benannte Stelle mitwirken, verlangt die Behörde vom Antragsteller eine Stellungnahme zur Konformität des Medizinprodukt-Teils mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der genannten Verordnung, die von einer Benannten Stelle ausgestellt ist, die gemäß der genannten Verordnung für die betreffende Art von Medizinprodukt benannt wurde.

3.2.1 *Wirkstoff(e)*

3.2.1.1. Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe

a) Es sind Informationen zur Nomenklatur des Wirkstoffs anzugeben, einschließlich des empfohlenen Internationalen Freinamens (INN), gegebenenfalls der Bezeichnung im Europäischen Arzneibuch und der chemischen Bezeichnung(en).

Es sind ferner die Strukturformel, einschließlich der relativen und absoluten Stereochemie, die Summenformel und die relative Molekularmasse anzugeben. Bei biotechnologischen Arzneimitteln sind gegebenenfalls die schematische Aminosäurensequenz und das relative Molekulargewicht anzugeben.

Eine Liste der physikalisch-chemischen und übrigen relevanten Eigenschaften des Wirkstoffs, einschließlich der biologischen Wirksamkeit bei biologischen Arzneimitteln, ist vorzulegen.

b) Für die Zwecke dieses Anhangs bedeutet Ausgangsstoff jedes Material, aus dem der Wirkstoff hergestellt oder extrahiert wird.

Bei biologischen Arzneimitteln ist unter einem Ausgangsstoff jeder Stoff biologischen Ursprungs, wie Mikroorganismen, Organe und Gewebe sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut oder Plasma) menschlichen oder tierischen Ursprungs und biotechnologische Zellgebilde (Zellsubstrate, rekombinant oder nicht, einschließlich Primärzellen), zu verstehen.

Ein biologisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff ein biologischer Stoff ist. Ein biologischer Stoff ist ein Stoff, der biologischen Ursprungs ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Prüfungen und die Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erforderlich sind. Biologische Arzneimittel umfassen immunologische Arzneimittel, aus menschlichem Blut und Plasma gewonnene Arzneimittel entsprechend den Definitionen in Artikel 1 Absatz 4 bzw. 10, Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, und die in Teil IV dieses Anhangs definierten Arzneimittel für neuartige Therapien.

Alle anderen zur Herstellung oder Extraktion des Wirkstoffs/der Wirkstoffe verwendeten Stoffe, aus denen dieser Wirkstoff jedoch nicht unmittelbar gewonnen wird, wie z. B. Reagenzien, Kulturnährböden, fetales Kälberserum, Additive und Puffer, die bei der Chromatografie zum Einsatz kommen, usw. werden als Rohstoffe bezeichnet.

3.2.1.2. Herstellungsprozess des Wirkstoffs / der Wirkstoffe

a) Mit seiner Beschreibung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs geht der Antragsteller gleichzeitig eine Verpflichtung über die entsprechende Herstellung des Wirkstoffs ein. Um den Herstellungsprozess und die damit einhergehenden Kontrollen angemessen zu beschreiben, sind zweckdienliche Angaben, wie sie in den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien festgelegt sind, vorzulegen.

b) Alle zur Herstellung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Normen genügen.

Auch die Rohstoffe sind in einer Liste anzugeben und ihre Qualität und Kontrolle ist zu dokumentieren.

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

c) Bei biologischen Arzneimitteln gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

Die Herkunft und der Werdegang der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren.

In Bezug auf die speziellen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs muss der Antragsteller nachweisen, dass der Wirkstoff den von der Kommission im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlichten und aktualisierten Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel entspricht.

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

Saatgut, Zellbänke, Serum- oder Plasmapools und andere Materialien biologischen Ursprungs sowie nach Möglichkeit auch die Materialien, aus denen sie gewonnen wurden, sind auf Fremd-Agenzien zu prüfen.

Lässt sich das Auftreten potenziell pathogener Fremd-Agenzien nicht verhindern, ist das entsprechende Material nur dann zu verwenden, wenn durch die weitere Verarbeitung gesichert ist, dass sie entfernt und/oder unschädlich gemacht werden; dies ist zu validieren.

Die Produktion von Impfstoffen muss wann immer möglich auf einem Saatgut-System und auf bestehenden Zellbanken beruhen. Bei bakteriellen und viralen Impfstoffen sind die Eigenschaften des Erregers am Saatgut nachzuweisen. Zusätzlich ist bei Lebendimpfstoffen die Stabilität der Attenuierung am Saatgut nachzuweisen; erweist sich dieser Nachweis als unzureichend, ist die Attenuierung auch in der Produktionsphase nachzuweisen.

Bei aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln sind die Herkunft sowie die Kriterien und Verfahren für Gewinnung, Transport und Lagerung ihrer Ausgangsstoffe entsprechend den Vorschriften von Teil III dieses Anhangs zu beschreiben und zu dokumentieren.

Es sind auch die Einrichtungen und Anlagen zur Herstellung zu beschreiben.

d) Die in jeder wichtigen Phase durchgeführten Prüfungen und ihre Akzeptanzkriterien, die Informationen über die Qualität und Kontrolle der Zwischenprodukte sowie die Prozessvalidierung und/oder die Evaluierungsstudien sind anzugeben.

e) Lässt sich das Auftreten potenziell pathogener Fremd-Agenzien nicht verhindern, ist das entsprechende Material nur dann zu verwenden, wenn durch die weitere Verarbeitung gesichert ist, dass sie entfernt und/oder unschädlich gemacht werden; dies ist in dem Abschnitt über die Bewertung der viralen Unbedenklichkeit zu validieren.

f) Eine Beschreibung und Erörterung aller wichtigen Veränderungen, die während der Entwicklung an dem Herstellungsprozess und/oder dem Herstellungsstandort des Wirkstoffs vorgenommen wurden, ist vorzulegen.

3.2.1.3. Charakterisierung des Wirkstoffs / der Wirkstoffe

Dazu sind die Daten bereitzustellen, aus denen die Struktur und weitere Merkmale des Wirkstoffs/der Wirkstoffe erkennbar werden.

Anhand eines physikalisch-chemischen und/oder immunologisch-chemischen und/oder biologischen Verfahrens ist eine Bestätigung der Wirkstoffstruktur vorzulegen und es sind Informationen zu Verunreinigungen anzugeben.

3.2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs / der Wirkstoffe

Es sind ausführliche Angaben zu den Spezifikationen für die Routinekontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe zu machen, die Auswahl dieser Spezifikationen ist zu begründen und die Analyseverfahren und ihre Validierung sind anzugeben.

Es sind die Ergebnisse von Kontrollen vorzulegen, die an im Laufe der Entwicklung hergestellten Einzelchargen vorgenommen wurden.

3.2.1.5. Referenzstandards oder -materialien

Referenzzubereitungen und -standards sind anzugeben und ausführlich zu beschreiben. Wenn zutreffend, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden.

3.2.1.6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs

Es ist eine Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusssystems (der Verschlusssysteme) und ihrer Spezifikationen vorzulegen.

3.2.1.7. Stabilität des Wirkstoffs / der Wirkstoffe

a) Es ist zusammenzufassen, welche Studien durchgeführt wurden, welche Protokolle verwendet wurden und welche Ergebnisse aus den Studien gewonnen wurden.

b) Die ausführlichen Ergebnisse der Stabilitätsstudien, einschließlich der Angaben zu den analytischen Verfahren, die zur Erlangung der Daten eingesetzt wurden, und der Validierung dieser Verfahren, sind in geeigneter Form vorzulegen.

c) Es sind das Stabilitätsstudienprotokoll und die Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung vorzulegen.

3.2.2 *Fertigarzneimittel*

3.2.2.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Es ist eine Beschreibung des Fertigarzneimittels und seiner Zusammensetzung vorzulegen. Die Angaben umfassen auch die Beschreibung der Darreichungsform und Zusammensetzung, einschließlich aller Bestandteile des Fertigarzneimittels, ihrer Menge je Einheit und der Funktion der Bestandteile:

— des Wirkstoffs/der Wirkstoffe,

— die Bestandteile der Hilfsstoffe, unabhängig von ihrer Art oder der verwendeten Menge, einschließlich der Farb- und Konservierungsmittel, Adjuvantien, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Geschmacks- und Aromastoffe usw.,

— der äußeren Beschichtung des Arzneimittels (Kapseln, Gelatinekapseln, Suppositorien, Dragees, Filmtabletten, usw.), die dazu bestimmt sind, vom Patienten eingenommen oder ihm auf andere Weise verabreicht zu werden.

— Diese Angaben sind durch alle anderen sachdienlichen Daten über die Art des Behältnisses zu ergänzen, sowie gegebenenfalls über die Art seines Verschlusses; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das Arzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die gemeinsam mit dem Arzneimittel abgegeben werden.

Als „allgemein gebräuchliche Bezeichnungen“, die bei der Beschreibung der Arzneimittelbestandteile zu verwenden sind, gelten, ungeachtet der Anwendbarkeit der übrigen Bestimmungen von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c:

— bei Stoffen, die im Europäischen Arzneibuch oder, falls in diesem nicht vorhanden, im nationalen Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführt sind, der Haupttitel der jeweiligen Monografie, mit Verweis auf das betreffende Arzneibuch,

— bei anderen Stoffen der internationale Freiname (INN), der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen wird, oder, falls nicht vorhanden, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung. Gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten,

— bei Farbstoffen die Bezeichnung durch den „E“-Code, der ihnen durch die 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 ([10]), und/oder durch die Richtlinie 94/36/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Juni 1994 über Farbstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen ([11]), zugewiesen wurde.

Zur Angabe der „quantitativen Zusammensetzung“ des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) im Fertigarzneimittel ist es je nach vorliegender Darreichungsform erforderlich, die Menge jedes Wirkstoffs oder die Anzahl der Einheiten der biologischen Wirksamkeit entweder pro Dosierungseinheit oder pro Masse- bzw. Volumeneinheit zu nennen.

Wirkstoffe, die in Form von Mischungen oder Derivaten vorliegen, werden quantitativ durch ihre Gesamtmasse und – sofern erforderlich oder relevant – durch die Masse des aktiven Bestandteils im Molekül angegeben.

([10]) ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18.
([11]) ABl. L 237 vom 10.9.1994, S. 13.

Für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den in einem der Mitgliedstaaten erstmals ein Zulassungsantrag gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

Bei Stoffen, für die keine molekulare Bestimmung möglich ist, sind die Einheiten der biologischen Wirksamkeit anzugeben. Sofern die Weltgesundheitsorganisation eine internationale Einheit der biologischen Wirksamkeit festgelegt hat, ist diese zu verwenden. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Wirksamkeit gegebenenfalls unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

3.2.2.2. Pharmazeutische Entwicklung

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den Angaben zu den Entwicklungsstudien, die durchgeführt wurden, um nachzuweisen, dass die Darreichungsform, die Formulierung, der Herstellungsprozess, das Verschlusssystem für das Behältnis, die mikrobiologischen Eigenschaften und die Verwendungshinweise für den Verwendungszweck geeignet sind, der im Zulassungsantrag angegeben wurde.

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen Studien handelt es sich nicht um die den Spezifikationen entsprechend durchgeführten routinemäßigen Kontrollprüfungen. Es sind jene entscheidenden Parameter der kennzeichnenden Formulierungs- und Prozessmerkmale anzugeben und zu beschreiben, die sich auf die Reproduzierbarkeit der Chargen, die Wirkungen und die Qualität des Arzneimittels auswirken können. Bei Angabe zusätzlicher Hilfsdaten ist gegebenenfalls auf die einschlägigen Kapitel von Modul 4 (Berichte über die nichtklinischen Studien) und von Modul 5 (Berichte über die klinischen Studien) des Antrages zu verweisen.

a) Die Verträglichkeit des Wirkstoffs mit den Hilfsstoffen sowie die physikalisch-chemischen Schlüsseleigenschaften des Wirkstoffs, die sich auf die Wirkung des Fertigarzneimittels oder die gegenseitige Verträglichkeit verschiedener Wirkstoffe im Falle von Kombinationsprodukten auswirken, ist zu dokumentieren.

b) Die Auswahl der Hilfsstoffe ist insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration zu dokumentieren.

c) Eine Beschreibung der Entwicklung des Fertigarzneimittels ist unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Art der Anwendung vorzulegen.

d) Etwaige Zuschläge in der/den Formulierung(en) sind zu begründen.

e) Soweit die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften betroffen sind, ist auf jeden für die Wirkung des Fertigarzneimittels relevanten Parameter einzugehen und dieses zu dokumentieren.

f) Die Wahl und Optimierung des Herstellungsprozesses sowie die Unterschiede zwischen dem Herstellungsprozess (den Herstellungsprozessen) zur Erzeugung pivotaler klinischer Chargen und dem Herstellungsprozess, der zur Erzeugung des vorgeschlagenen Fertigarzneimittels verwendet wird, sind anzugeben.

g) Die Eignung des Behältnisses und seines Verschlusssystems für Lagerung, Transport und Verwendung des Fertigarzneimittels ist zu dokumentieren. Eine mögliche Wechselwirkung zwischen dem Arzneimittel und dem Behältnis ist gegebenenfalls zu berücksichtigen.

h) In Bezug auf nicht-sterile und sterile Produkte müssen die mikrobiologischen Eigenschaften der Dosierungsform dem Europäischen Arzneibuch entsprechen und sind entsprechend dessen Bestimmungen zu dokumentieren.

i) Um geeignete unterstützende Informationen für die Beschriftung bereitzustellen, ist die Verträglichkeit des Fertigarzneimittels mit dem/den Lösungsmittel(n) für die Rekonstitution bzw. mit den Dosierungsvorrichtungen zu dokumentieren.

3.2.2.3. Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels

a) Die Beschreibung des Herstellungsverfahrens, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe d beizufügen ist, ist so abzufassen, dass sie einen geeigneten Überblick über die Art der verwendeten Abläufe gestattet.

Zu diesem Zweck umfasst sie mindestens:

— die Nennung der einzelnen Herstellungsschritte einschließlich der Prozesskontrollen und der Akzeptanzkriterien, sodass bewertet werden kann, ob die bei der Herstellung der Darreichungsform eingesetzten Prozesse eventuell eine nachteilige Veränderung der Bestandteile bewirkt haben,

— bei kontinuierlicher Herstellung die ausführliche Angabe aller Vorkehrungen, die getroffen wurden, um die Homogenität des Fertigarzneimittels zu gewährleisten,

— die experimentellen Studien zur Validierung des Herstellungsprozesses, falls ein nicht der Norm entsprechendes Herstellungsverfahren eingesetzt wird oder dies für das Arzneimittel besondere Relevanz hat,

— bei sterilen Erzeugnissen ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb,

— eine ausführliche Angabe der Chargenzusammensetzung.

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

b) Es sind zudem Angaben über die Prüfungen zur Produktkontrolle zu machen, die auf einer Zwischenstufe des Herstellungsprozesses durchgeführt werden, um die Einheitlichkeit des Herstellungsprozesses zu gewährleisten.

Diese Prüfungen sind von grundlegender Bedeutung für die Überprüfung der Übereinstimmung des Arzneimittels mit der Formulierung, falls ein Antragsteller zur Prüfung des Fertigarzneimittels ausnahmsweise ein Analyseverfahren vorschlägt, das nicht für alle Wirkstoffe (oder alle Bestandteile des Hilfsstoffs, die den gleichen Anforderungen unterliegen wie die Wirkstoffe) einen Assay umfasst.

Dies gilt auch, falls die Qualitätskontrolle des Fertigarzneimittels durch prozessbegleitende Kontrollprüfungen erfolgt, und zwar insbesondere dann, wenn das Arzneimittel im Wesentlichen durch sein Herstellungsverfahren definiert ist.

c) Eine Beschreibung und Dokumentierung der Validierungsstudien für wichtige Verfahrensschritte oder Gehaltsbestimmungen, die im Herstellungsprozess eingesetzt werden, sowie deren Ergebnisse sind vorzulegen.

3.2.2.4. Kontrolle der Hilfsstoffe

a) Alle zur Herstellung des Hilfsstoffs (der Hilfsstoffe) benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Normen genügen.

Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen genügen, die in den Richtlinien 78/25/EWG und/oder 94/36/EG festgelegt sind. Zusätzlich müssen diese Stoffe den Reinheitskriterien der Richtlinie 95/45/EG in ihrer geänderten Fassung entsprechen.

b) Für jeden Hilfsstoff sind seine Spezifikationen und ihre Begründung genau auszuführen. Die Analyseverfahren sind zu beschreiben und ordnungsgemäß zu validieren.

c) Besonderes Augenmerk ist auf die Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft zu richten.

In Bezug auf die speziellen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs muss der Antragsteller auch für die Hilfsstoffe nachweisen, dass das Arzneimittel unter Beachtung der von der Kommission im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlichten und aktualisierten Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel hergestellt wird.

Der Nachweis der Übereinstimmung mit den o. g. Hinweisen kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der einschlägigen Monografie über übertragbare spongiforme Enzephalopathien des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, oder indem wissenschaftliche Daten vorgelegt werden, die diese Übereinstimmung belegen.

d) Neuartige Hilfsstoffe:

Falls ein Hilfsstoff (Hilfsstoffe) erstmalig in einem Arzneimittel eingesetzt wird (werden) oder dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei entsprechend dem vorstehend beschriebenen Wirkstoffformat Querverweise sowohl auf die nichtklinischen als auch auf die klinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind.

Es ist ein Dokument mit ausführlichen chemischen, pharmazeutischen und biologischen Informationen vorzulegen. Die Präsentation dieser Daten erfolgt in der gleichen Reihenfolge, wie dies im Kapitel über Wirkstoffe unter Modul 3 der Fall ist.

Die Informationen über einen neuartigen Hilfsstoff (neuartige Hilfsstoffe) können als eigenständiges Dokument in der vorstehend beschriebenen Form vorgelegt werden. Sind Antragsteller und Hersteller des neuartigen Hilfsstoffs nicht identisch, ist dieses Dokument dem Antragsteller zur Vorlage bei der zuständigen Behörde bereitzustellen.

Zusatzangaben zu den Toxizitätsstudien mit dem neuartigen Hilfsstoff sind unter Modul 4 des Antrags zu machen.

Die klinischen Studien sind unter Modul 5 vorzulegen.

3.2.2.5. Kontrolle des Fertigarzneimittels

Bei der Kontrolle des Fertigarzneimittels ist unter der Charge eines Fertigarzneimittels die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform zu verstehen, die aus der gleichen Ausgangsmenge von Material entstehen und der gleichen Abfolge von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsabläufen unterzogen werden, bzw. im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses die Gesamtheit aller Einheiten, die in einem bestimmten Zeitraum hergestellt werden.

Sofern keine ausreichende Begründung dafür vorliegt, darf die höchste zulässige Abweichung des Wirkstoffgehalts in dem Fertigarzneimittel zum Herstellungszeitpunkt ± 5 % nicht überschreiten.

Es sind ausführliche Angaben zu den Spezifikationen (Freigabe und Haltbarkeitsdauer), zur Begründung ihrer Wahl, zu den Analyseverfahren und ihrer Validierung zu machen.

3.2.2.6. Referenzstandards oder -materialien

Zubereitungen und Standards, die bei der Prüfung des Fertigarzneimittels als Referenz dienen, sind anzugeben und ausführlich zu beschreiben, sofern dies nicht bereits in dem Abschnitt über den Wirkstoff geschehen ist.

3.2.2.7. Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels

Eine Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusssystems (der Verschlusssysteme), einschließlich der Angabe aller Bestandteile des Primärpackmittels und ihrer Spezifikationen, ist vorzulegen. Die Spezifikationen müssen auch eine Beschreibung und Identifikation umfassen. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Verfahren (samt Validierung) sind gegebenenfalls auch zu berücksichtigen.

Bei Materialien der äußeren Verpackung, die keine Funktion erfüllen, braucht lediglich eine Kurzbeschreibung gegeben zu werden. Bei Materialien der äußeren Verpackung mit Funktion sind zusätzliche Informationen anzugeben.

3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels

a) Es ist zusammenzufassen, welche Art von Studien durchgeführt, welche Protokolle verwendet und welche Ergebnisse erzielt wurden.

b) Die ausführlichen Ergebnisse der Stabilitätsstudien, darunter auch Informationen zu den Analyseverfahren, die zur Erlangung der Daten eingesetzt wurden, und die Validierung dieser Verfahren sind in geeigneter Form vorzulegen; im Fall von Impfstoffen sind gegebenenfalls Informationen über die kumulative Haltbarkeit vorzulegen.

c) Es sind das Stabilitätsstudienprotokoll und die Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung vorzulegen.

4. MODUL 4: NICHTKLINISCHE BERICHTE

4.1. **Format und Präsentation**

Modul 4 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

- Inhaltsverzeichnis
- Studienberichte
  - *Pharmakologie*
    - Primäre Pharmakodynamik
    - Sekundäre Pharmakodynamik
    - Pharmakologie zur Unbedenklichkeit
    - pharmakokinetische Wechselwirkungen
  - *Pharmakokinetik*
    - Analyseverfahren und Validierungsberichte
    - Resorption
    - Verteilung
    - Metabolismus
    - Ausscheidung
    - Pharmakokinetische Wechselwirkungen (nichtklinisch)
    - Sonstige pharmakokinetische Studien
  - *Toxikologie*
    - Toxizität bei einmaliger Verabreichung
    - Toxizität bei wiederholter Verabreichung
    - Gentoxizität
      - In-vitro
      - In vivo (einschließlich zusätzlicher toxikokinetischer Bewertungen)
    - Kanzerogenität
      - Langzeitstudien
      - Kurzzeitstudien oder Studien mittlerer Dauer
      - Sonstige Studien
    - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
      - Fertilität und embryonale Frühentwicklung
      - Embryonale/fötale Entwicklung
      - Prä- und postnatale Entwicklung
      - Studien, in denen die Nachkommen (Jungtiere) Dosen erhalten und/oder weitere Bewertungen an ihnen durchgeführt werden
    - Lokale Verträglichkeit
  - *Sonstige Toxizitätsstudien*
    - Antigenität
    - Immunotoxizität
    - Mechanistische Studien
    - Abhängigkeit
    - Metaboliten
    - Verunreinigungen
    - Sonstiges
    - Literaturverweise

4.2. **Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen**

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelelemente zu richten:

(1) Die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen müssen Aufschluss über Folgendes geben:

a) das Toxizitätspotenzial des Arzneimittels und etwaige gefährliche oder unerwünschte toxische Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen beim Menschen auftreten können. Diese müssen im Verhältnis zur betreffenden Erkrankung bewertet werden;

b) die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Relation zur vorgeschlagenen Anwendung beim Menschen. Alle Ergebnisse müssen verlässlich und allgemeingültig sein. Sofern angebracht, sind mathematische und statistische Verfahren bei der Versuchsplanung und der Auswertung der Ergebnisse einzusetzen.

Außerdem müssen die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten und das toxikologische Potenzial des Arzneimittels informiert werden.

(2) Bei biologischen Arzneimitteln, wie immunologischen Arzneimitteln und aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln, müssen die Anforderungen dieses Moduls möglicherweise an das jeweilige Arzneimittel angepasst werden. Deshalb ist das durchgeführte Prüfprogramm vom Antragsteller zu begründen.

Bei der Festlegung des Prüfprogramms sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Alle Prüfungen, die eine wiederholte Verabreichung des Arzneimittels erfordern, sind so zu konzipieren, dass dabei die mögliche Induktion von Antikörpern bzw. deren Interferenz berücksichtigt wird.

Eine Untersuchung der Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, der embryonalen/fetalen und perinatalen Toxizität, des mutagenen und des karzinogenen Potenzials ist in Betracht zu ziehen. Wird für andere Bestandteile als der Wirkstoff (die Wirkstoffe) eine derartige Wirkung vermutet, kann es ausreichen, anstelle der Studie die Vermeidung oder Entfernung dieser Stoffe sicherzustellen.

(3) Wird ein Hilfsstoff im Arzneimittelbereich erstmalig eingesetzt, ist seine Toxikologie und Pharmakokinetik zu untersuchen.

(4) Besteht die Möglichkeit eines signifikanten Abbaus des Arzneimittels während seiner Lagerung, ist die Toxikologie seiner Abbauprodukte zu berücksichtigen.

4.2.1. *Pharmakologie*

Studien zur Pharmakologie müssen sich an zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen orientieren.

— Erstens sind die für die in Bezug auf die vorgeschlagene therapeutische Verwendung maßgebenden Wirkungen angemessen zu untersuchen und zu beschreiben. Dafür sind, wenn möglich, anerkannte und validierte In-vivo- und In-vitro-Assays zu verwenden. Neuartige Versuchstechniken sind so ausführlich zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind. Die Ergebnisse sind anhand quantitativer Angaben auszudrücken, beispielsweise unter Verwendung von Dosis/Wirkungskurven, Zeit/Wirkungskurven usw. Wann immer möglich, muss ein Vergleich mit den entsprechenden Testergebnissen für einen oder mehrere Stoffe(n) mit ähnlicher therapeutischer Wirkung erfolgen.

— Zweitens muss der Antragsteller mögliche unerwünschte pharmakodynamische Wirkungen des Stoffes auf physiologische Funktionen untersuchen. Solche Untersuchungen sind bei Expositionen im absehbaren therapeutischen Bereich und darüber durchzuführen. Sofern es sich bei den Versuchstechniken nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so ausführlich zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind, und der Versuchsleiter muss ihre Validität nachweisen. Jeder Verdacht auf veränderte Reaktionen nach wiederholter Verabreichung des Stoffes ist zu untersuchen.

Für die pharmakodynamische Wechselwirkung des Arzneimittels können Prüfungen mit Wirkstoffkombinationen entweder aufgrund von pharmakologischen Grundannahmen oder von Angaben der therapeutischen Wirkung durchgeführt werden. Im ersten Fall muss die pharmakodynamische Studie jene Wechselwirkungen nachweisen, die den Wert der Kombination in der therapeutischen Anwendung ausmachen. Im zweiten Fall wird die wissenschaftliche Begründung für die Kombination durch therapeutische Versuche angestrebt; dabei muss die Untersuchung ermitteln, ob die von der Kombination erhofften Wirkungen an Tieren nachzuweisen sind, und es ist zumindest zu untersuchen, in welchem Umfang etwaige Nebenwirkungen auftreten.

4.2.2. *Pharmakokinetik*

Unter Pharmakokinetik versteht man die Untersuchung des Schicksals des Wirkstoffs und seiner Metaboliten innerhalb des Organismus; dazu gehört auch die Untersuchung der Resorption, Verteilung, Metabolisierung (Biotransformation) und Ausscheidung dieser Stoffe.

Die Untersuchung dieser verschiedenen Phasen kann hauptsächlich durch physikalische, chemische oder eventuell biologische Methoden und durch Beobachtung der effektiven pharmakodynamischen Aktivität des Stoffes selbst erfolgen.

Informationen über die Verteilung und Ausscheidung sind immer dann erforderlich, wenn solche Daten für die Festlegung der Dosierung beim Menschen unerlässlich sind, aber auch bei chemotherapeutischen Stoffen (Antibiotika usw.) und bei Stoffen, deren Anwendung von ihren nicht-pharmakodynamischen Wirkungen abhängt (z. B. zahlreiche Diagnostika usw.).

Es können auch In-vitro-Studien durchgeführt werden, die den Vorteil bieten, dass menschliches Material zum Vergleich mit tierischem Material verwendet wird (z. B. Proteinbindung, Stoffwechsel, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln).

Pharmakokinetische Untersuchungen sind für alle pharmakologisch wirksamen Stoffe erforderlich. Handelt es sich um neue Kombinationen bekannter Stoffe, die den Vorschriften dieser Richtlinie entsprechend geprüft wurden, sind pharmakokinetische Studien nicht zwingend erforderlich, sofern die Toxizitätstests und die therapeutischen Versuche dies rechtfertigen.

Das pharmakokinetische Prüfprogramm ist so zu konzipieren, dass es den Vergleich und die Extrapolierung zwischen Tier und Mensch gestattet.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Unter einer Prüfung der Einzeldosistoxizität versteht man eine qualitative und quantitative Studie der toxischen Reaktionen, die durch eine einzelne Verabreichung des Wirkstoffs oder von Inhaltsstoffen des Arzneimittels in den Anteilen und dem physikalisch-chemischen Zustand, in dem sie im Erzeugnis tatsächlich vorliegen, entstehen können.

Die Prüfung der Einzeldosistoxizität ist entsprechend den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien vorzunehmen.

b) Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung

Die Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung soll Aufschluss über alle physiologischen und/oder anatomisch-pathologischen Veränderungen geben, die durch die wiederholte Verabreichung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination, die zu prüfen sind, verursacht werden, und sie soll zeigen, wie sie mit der Dosierung zusammenhängen.

Es ist im Allgemeinen wünschenswert, dass zwei Prüfungen durchgeführt werden: eine Kurzzeitprüfung (zwei bis vier Wochen lang) und eine Langzeitprüfung. Für die Dauer der Langzeitprüfung sind die klinischen Anwendungsbedingungen maßgeblich. Ihr Ziel ist es, eventuelle Nebenwirkungen zu beschreiben, auf die in den klinischen Studien besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte. Die Dauer ist in den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien festgelegt.

c) Genotoxizität

Das Ziel der Untersuchungen des mutagenen und clastogenen Potenzials ist der Nachweis von Veränderungen, die der Stoff im Erbgut eines Individuums oder einer Zelle verursachen kann. Mutagene Stoffe können eine Gefahr für die Gesundheit darstellen, weil die Exposition gegenüber einem Mutagen das Risiko, eine Keimzellmutation auszulösen, die zu einer Erbkrankheit führen kann, und das Risiko somatischer Mutationen einschließlich solcher, die zu Krebserkrankungen führen, in sich trägt. Diese Untersuchungen sind für jeden neuen Wirkstoff verbindlich.

d) Karzinogenität

Versuche zu den karzinogenen Wirkungen werden gewöhnlich gefordert:

1. Diese Studien sind für jedes Arzneimittel vorzunehmen, bei dem davon auszugehen ist, dass es über einen längeren Zeitraum hinweg entweder kontinuierlich oder wiederholt mit Unterbrechungen an einem Patienten zur klinischen Anwendung kommt.
2. Diese Studien sind für einige Arzneimittel empfohlen, falls Anlass zur Besorgnis wegen ihres karzinogenen Potenzials besteht, z. B. aufgrund von Arzneimitteln der gleichen Klasse oder mit ähnlicher Struktur oder aufgrund von Belegen aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung.

3. Studien mit eindeutig genotoxischen Verbindungen sind nicht erforderlich, da bei ihnen davon ausgegangen wird, dass es sich um über Artengrenzen hinweg wirkende Karzinogene handelt, die eine Gefahr für den Menschen bedeuten. Ist ein derartiges Arzneimittel für eine längere Verabreichung am Menschen bestimmt, so kann eine Langzeitstudie erforderlich sein, um frühe tumorerzeugende Wirkungen zu erkennen.

e) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es sind geeignete Versuche zur Untersuchung einer möglichen Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen sowie von Schäden für die Nachkommen durchzuführen.

Diese Versuche umfassen Studien über die Wirkung auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen, Studien über die toxischen und teratogenen Wirkungen auf allen Entwicklungsstufen von der Empfängnis bis zur Geschlechtsreife sowie über latente Wirkungen, wenn das zu untersuchende Arzneimittel an weiblichen Tieren während der Trächtigkeit verabreicht wurde.

Ein Unterlassen dieser Versuche ist angemessen zu begründen.

Je nach vorgesehener Anwendung des Arzneimittels können zusätzliche Studien über die Entwicklung bei Verabreichung des Arzneimittels an die Nachkommenschaft gerechtfertigt sein.

Studien der Embryo-/Fetotoxizität sind in der Regel an zwei Säugetierarten durchzuführen, wobei eine davon keine Nagetierart sein darf. Peri- und postnatale Studien sind an mindestens einer Tierart durchzuführen. Ist von einer bestimmten Art bekannt, dass ihr Stoffwechsel bei einem Arzneimittel dem des Menschen ähnelt, so ist es wünschenswert, dass diese Art einbezogen wird. Ferner ist es wünschenswert, dass eine der Arten mit jener übereinstimmt, an der die Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung durchgeführt wurden.

Bei der Festlegung des Studiendesigns ist der wissenschaftliche Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung zu berücksichtigen.

f) Lokale Verträglichkeit

Ziel von Studien über die lokale Verträglichkeit ist es festzustellen, ob Arzneimittel (sowohl ihre Wirkstoffe als auch ihre Hilfsstoffe) an jenen Körperstellen vertragen werden, mit denen sie aufgrund ihrer Verabreichung bei der klinischen Anwendung in Berührung kommen können. Die Versuchsstrategie sollte es erlauben, etwaige mechanische Wirkungen der Verabreichung oder rein physikalisch-chemische Folgen des Arzneimittels von toxikologischen oder pharmakodynamischen Wirkungen zu unterscheiden.

Die Versuche zur lokalen Verträglichkeit sind mit dem Präparat durchzuführen, das für die Anwendung am Menschen entwickelt wird, wobei das Vehikel und/oder die Hilfsstoffe bei der Behandlung der Kontrollgruppe(n) zu verwenden sind. Falls erforderlich, umfasst dies auch positive Kontrollen/Referenzstoffe.

Die Konzeption der Versuche zur lokalen Verträglichkeit (Auswahl der Arten, Dauer, Verabreichungshäufigkeit und -weg, Dosierung) richtet sich nach dem zu untersuchenden Problem und den vorgeschlagenen Verabreichungsbedingungen für die klinische Anwendung. Es ist gegebenenfalls eine Bewertung der Reversibilität lokaler Schädigungen vorzunehmen.

Tierversuche können durch validierte In-vitro-Tests ersetzt werden, sofern die Testergebnisse hinsichtlich ihrer Qualität und Verwendbarkeit für die Sicherheitsbewertung vergleichbar sind.

Bei chemischen Stoffen, die (z. B. dermal, rektal, vaginal) auf die Haut aufgebracht werden, ist das sensibilisierende Potenzial zumindest anhand eines der derzeit verfügbaren Testsysteme (Meerschweinchentest oder lokaler Lymphknotentest) zu bewerten.

5. MODUL 5: BERICHTE ÜBER KLINISCHE STUDIEN

5.1. **Format und Präsentation**

Modul 5 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

- Inhaltsangabe der Berichte über klinische Studien
- Aufstellung aller klinischen Studien in Tabellenform
- Berichte über klinische Studien
  - *Berichte über biopharmazeutische Studien*
    - Berichte über Bioverfügbarkeitsstudien
    - Berichte über vergleichende Studien zur Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz
    - Berichte über In-vitro-/In-vivo-Korrelationsstudien
    - Berichte über bioanalytische und analytische Verfahren

— *Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial*

  — Berichte über Studien zur Plasmaproteinbindung

  — Berichte über Studien zur hepatischen Metabolisierung und zu Wechselwirkungen

  — Berichte über Studien unter Einsatz sonstiger menschlicher Biomaterialien

— *Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen*

  — Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei gesunden Probanden

  — Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei Patienten

  — Berichte über Studien zum Einfluss innerer Faktoren auf die Pharmakokinetik

  — Berichte über Studien zum Einfluss äußerer Faktoren auf die Pharmakokinetik

  — Berichte über populationsbezogene Studien zur Pharmakokinetik

— *Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen*

  — Berichte über Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei gesunden Probanden

  — Berichte über Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Patienten

— *Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit*

  — Berichte über kontrollierte klinische Studien zur vorgesehenen Indikation

  — Berichte über unkontrollierte klinische Studien

  — Berichte über die Analyse der Daten aus mehr als einer Studie einschließlich förmliche integrierte Analysen, Meta-Analysen und Bridging-Analysen

  — Berichte über weitere Studien

— *Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen*

  — Literaturverweise

5.2. **Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen**

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelelemente zu richten:

a) Die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i und Artikel 10 Absatz 1 bereitzustellenden klinischen Angaben müssen es erlauben, zu einer hinreichend begründeten und wissenschaftlich fundierten Aussage darüber zu gelangen, ob das Arzneimittel die Kriterien zur Erteilung einer Zulassung erfüllt. Aus diesem Grunde müssen die Ergebnisse aller ärztlichen und klinischen Prüfungen, und zwar sowohl die günstigen als auch die ungünstigen Ergebnisse, vorgelegt werden.

b) Im Vorfeld von klinischen Prüfungen müssen stets geeignete pharmakologische und toxikologische Tests stattfinden, die entsprechend den Anforderungen von Modul 4 dieses Anhangs an Tieren durchzuführen sind. Der Prüfer muss sich mit den Schlussfolgerungen der pharmakologischen und toxikologischen Studien vertraut machen, daher muss ihm der Antragsteller zumindest die Informationen für Prüfer zur Verfügung stellen, die alle einschlägigen Daten umfassen, welche vor dem Anlaufen einer klinischen Prüfung bekannt sind, einschließlich der chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten sowie der toxikologischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten aus Tierversuchen und der Ergebnisse früherer klinischer Prüfungen, wobei Art, Umfang und Dauer der vorgeschlagenen Prüfung anhand von geeigneten Daten zu begründen sind. Auf Anforderung sind die vollständigen pharmakologischen und toxikologischen Berichte bereitzustellen. Bei Verwendung von Material menschlichen oder tierischen Ursprungs sind vor Versuchsbeginn alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen, um sicherzustellen, dass keine Krankheitserreger übertragen werden.

c) Die Zulassungsinhaber müssen dafür Sorge tragen, dass – abgesehen von der medizinischen Akte des Prüfungsteilnehmers – die wesentlichen Unterlagen für die klinische Prüfung (einschließlich der Prüfbögen) von den Eigentümern der Daten aufbewahrt werden:

  — mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung,

  — oder mindestens zwei Jahre nach Erteilung der letzten Zulassung in der Europäischen Gemeinschaft, bis keine Zulassungsanträge in der Europäischen Gemeinschaft mehr anhängig sind oder in Aussicht stehen,

  — oder mindestens zwei Jahre nach dem formellen Abbruch der klinischen Entwicklung des Prüfpräparats.

Die medizinische Akte des Prüfungsteilnehmers sollte gemäß den geltenden Rechtsvorschriften und in Übereinstimmung mit der in der Klinik, in der Einrichtung oder der privat üblichen Höchstaufbewahrungsdauer aufbewahrt werden.

Die Unterlagen können jedoch noch länger aufbewahrt werden, falls geltende gesetzliche Bestimmungen oder eine Vereinbarung mit dem Sponsor dies verlangen. Der Sponsor ist dafür zuständig, das Krankenhaus, die Einrichtung oder die Praxis zu informieren, wenn diese Unterlagen nicht länger aufbewahrt zu werden brauchen.

Der Sponsor bzw. andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden, müssen alle Versuchsunterlagen solange aufbewahren, wie das Arzneimittel zugelassen ist. Dazu gehören: der Prüfplan mit der Begründung, Zielsetzung, statistischen Konzeption und Methodik der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und geleitet wird, und ausführliche Angaben zum Prüfpräparat, dem Referenzarzneimittel und/oder dem Placebo, die verwendet werden, die Standardarbeitsanweisungen (SOP), alle schriftlichen Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren, die Prüferinformation, die Prüfbögen für jede Versuchsperson, der Abschlussbericht, und gegebenenfalls die Auditbescheinigung(en). Nachdem keine Zulassung für das Arzneimittel mehr besteht, ist der Abschlussbericht vom Sponsor oder von anderen Personen, in deren Besitz er sich danach befindet, weitere fünf Jahren lang aufzubewahren.

Bei innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durchgeführten Prüfungen muss der Zulassungsinhaber zudem zusätzliche Vorkehrungen treffen, damit die Dokumentation gemäß der Richtlinie 2001/20/EG aufbewahrt wird und ausführliche Leitlinien umgesetzt werden.

Gehen die Daten in andere Hände über, so ist dies zu dokumentieren.

Sämtliche Daten und Unterlagen sind den zuständigen Behörden auf Aufforderung zur Verfügung zu stellen.

d) Die Angaben über jede klinische Prüfung müssen so ausführlich sein, dass sie eine objektive Beurteilung gestatten. Dazu gehören:

   — der Prüfplan mit der Begründung, Zielsetzung, statistischen Konzeption und Methodik der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und geleitet wird, und ausführliche Angaben zum Prüfpräparat;

   — gegebenenfalls die Auditbescheinigung(en);

   — die Angabe des Prüfers bzw. die Liste der Prüfer, wobei jeder Prüfer seinen Namen, seine Anschrift, Stellung, Qualifikation, seine klinischen Aufgaben und den Ort der Prüfung angeben, und die Informationen zu jedem einzelnen Patienten, einschließlich der Prüfbögen jedes Prüfungsteilnehmers, zusammenstellen muss;

   — der vom Prüfer bzw. bei multizentrischen Prüfungen von allen Prüfern oder vom koordinierenden (Haupt-) Prüfer unterzeichnete Abschlussbericht.

e) Die vorstehend genannten Angaben zu den klinischen Prüfungen sind an die zuständigen Behörden zu übermitteln. Der Antragsteller kann jedoch in Abstimmung mit den zuständigen Behörden Teile dieser Angaben weglassen. Vollständige Unterlagen sind bei Aufforderung unverzüglich vorzulegen.

   Der Prüfer muss anhand der Prüfungsergebnisse seine Schlussfolgerungen ziehen und eine Aussage über Folgendes treffen: die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, seine Verträglichkeit, seine Wirksamkeit unter Angabe aller zweckdienlichen Informationen über Indikationen, Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Behandlungsdauer sowie über besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung und die klinischen Symptome bei Überdosierung. Bei einer multizentrischen Studie muss der Hauptprüfer stellvertretend für alle Prüfzentren in seinen Schlussfolgerungen zu den Ergebnissen eine Aussage über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Prüfpräparats treffen.

f) Die klinischen Beobachtungen sind für jede Prüfung zusammenzufassen. Dabei ist Folgendes anzugeben:

   1) Anzahl und Geschlecht der behandelten Prüfungsteilnehmer,

   2) Auswahl und Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen nach ihrem Alter sowie Vergleichsversuche,

   3) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen ausgeschiedenen Patienten sowie die Gründe dafür,

   4) bei kontrollierten Prüfungen, die unter den beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurden, Angaben darüber, ob die Kontrollgruppe:

      — keine Therapie erhielt,

      — ein Placebo erhielt,

— ein anderes Arzneimittel mit bekannter Wirkung erhielt,

— eine andere Behandlung anstatt einer medikamentösen Therapie erhielt;

5) die Häufigkeit, mit der unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden;

6) nähere Angaben darüber, ob sich in der Gruppe Risikopatienten befinden (ältere Menschen, Kinder, Frauen während Schwangerschaft oder Menstruation), oder Patienten, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besonders zu berücksichtigen ist;

7) Parameter oder Bewertungskriterien bezüglich der Wirksamkeit und die entsprechenden Ergebnisse;

8) eine statistische Bewertung der Ergebnisse, wenn diese in der Konzeption der Versuche vorgesehen ist, sowie der Variabilität.

g) Ferner muss der Prüfer stets seine Beobachtungen zu folgenden Punkten mitteilen:

1) etwaige Anzeichen einer Gewöhnung, Sucht oder Entwöhnung,

2) festgestellte Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln,

3) Kriterien, anhand deren bestimmte Patienten von den Prüfungen ausgeschlossen wurden,

4) alle Todesfälle, die während der Prüfung oder in der Folgezeit auftraten.

h) Angaben über neue Stoffkombinationen müssen den für ein neues Arzneimittel vorgeschriebenen Angaben entsprechen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination belegen.

i) Fehlen Daten ganz oder teilweise, so ist dies zu begründen. Kommt es im Verlauf der Prüfungen zu unerwarteten Ergebnissen, sind weitere nichtklinische, toxikologische und pharmakologische Versuche vorzunehmen und zu überprüfen.

j) Ist das Arzneimittel zur Verabreichung über einen längeren Zeitraum bestimmt, sind etwaige Änderungen der pharmakologischen Wirkung bei wiederholter Verabreichung anzugeben und die Langzeitdosierung festzulegen.

5.2.1. *Berichte über biopharmazeutische Studien*

Berichte über biopharmazeutische Studien, über vergleichende Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, Berichte über In-vitro-/In-vivo-Korrelationsstudien und über bioanalytische und analytische Verfahren sind vorzulegen.

Ferner ist die Bioverfügbarkeit festzustellen, wenn dies erforderlich ist, um die Bioäquivalenz für das Arzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a nachzuweisen.

5.2.2. *Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial*

Für die Zwecke dieses Anhangs sind unter menschlichem Biomaterial sämtliche Proteine, Zellen, Gewebe und verwandten Materialien, die vom Menschen gewonnen und in vitro oder ex vivo verwendet werden, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen zu bewerten, zu verstehen.

In dieser Hinsicht sind Berichte über Studien zur Plasmaproteinbindung, zur hepatischen Metabolisierung und zu Wirkstoffwechselwirkungen sowie Studien, die anderes menschliches Biomaterial verwenden, vorzulegen.

5.2.3. *Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen*

a) Die folgenden pharmakokinetischen Merkmale sind zu beschreiben:

— Resorptionsrate und -umfang,

— Verteilung,

— Metabolismus,

— Ausscheidung.

Klinisch bedeutsame Faktoren, darunter auch die Bedeutung der kinetischen Daten für das Dosierungsschema, insbesondere bei Risikopatienten, sowie die Unterschiede zwischen dem Menschen und den in den nichtklinischen Studien eingesetzten Tierarten, sind zu beschreiben.

Neben den pharmakokinetischen Standardstudien mit Mehrfachstichproben können sich auch populationsbezogene Pharmakokinetikanalysen, die auf wenigen Stichproben während der klinischen Studien beruhen, mit Fragen zum Einfluss innerer und äußerer Faktoren auf die Variabilität des Verhältnisses zwischen Dosis und pharmakokinetischer Reaktion befassen. Es sind Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei gesunden Probanden und Patienten, Berichte über pharmakokinetische Studien zur Bewertung des Einflusses externer und interner Faktoren und Berichte über populationsbezogene Pharmakokinetikstudien vorzulegen.

b) Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu untersuchen.

5.2.4. *Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen*

a) Die pharmakodynamische Wirkung in Korrelation zur Wirksamkeit ist nachzuweisen. Dies umfasst auch:

— die Dosis-Wirkungsbeziehung und ihr zeitlicher Verlauf,

— die Begründung der Dosierung und der Verabreichungsbedingungen,

— die Wirkungsweise, sofern möglich.

Es ist die pharmakodynamische Wirkung unabhängig von der Wirksamkeit zu beschreiben.

Der Nachweis pharmakodynamischer Wirkungen am Menschen ist allein nicht ausreichend für die Begründung der Schlussfolgerungen über eine etwaige besondere therapeutische Wirkung.

b) Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu prüfen.

5.2.5. *Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit*

5.2.5.1. Berichte über kontrollierte klinische Studien zur angegebenen Indikation

Klinische Prüfungen sind in der Regel als „kontrollierte klinische Prüfungen“ und soweit möglich randomisiert durchzuführen, wobei zum Vergleich je nach Einzelfall ein Placebo oder ein bereits bekanntes Arzneimittel mit nachgewiesenem therapeutischen Wert heranzuziehen ist. Jedes andere Prüfdesign ist zu begründen. Die Behandlung der Kontrollgruppen wird sich von Fall zu Fall unterscheiden und auch von ethischen Erwägungen und dem therapeutischen Bereich abhängen; so kann der Wirksamkeitsvergleich zwischen einem neuen Arzneimittel und einem bereits bekannten bisweilen einem Wirkungsvergleich mit einem Placebo vorzuziehen sein.

(1) Soweit möglich müssen, vor allem bei Prüfungen, bei denen die Wirkung des Arzneimittels nicht objektiv messbar ist, Maßnahmen, einschließlich Randomisierung und Verblindung, getroffen werden, um Verzerrungen zu vermeiden.

(2) Der Prüfplan muss eine ausführliche Beschreibung der anzuwendenden statistischen Methoden, die Anzahl der Patienten und Gründe für ihre Einbeziehung (einschließlich Berechnungen zur Aussagekraft der Prüfung), das anzuwendende Signifikanzniveau und eine Beschreibung der statistischen Einheit enthalten. Die zur Vermeidung von Verzerrungen angewandten Maßnahmen, insbesondere Randomisierungsmethoden, sind zu dokumentieren. Eine korrekt durchgeführte Untersuchung darf nicht durch eine Prüfung mit einer großen Teilnehmerzahl ersetzt werden.

Die Daten zur Unbedenklichkeit sind unter Beachtung der von der Kommission veröffentlichten Leitlinien zu überprüfen, wobei Ereignissen, die zur Veränderung der Dosis führen oder eine Begleitmedikation erforderlich machen, sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Ereignissen, die zum Ausscheiden des Teilnehmers führen, und Todesfällen besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist. Etwaige Risikopatienten oder -patientengruppen sind zu identifizieren, und es ist besondere Aufmerksamkeit auf Patienten mit potenziell schwacher Konstitution zu richten, wie Kinder, Schwangere, ältere Menschen, Menschen mit ausgeprägten Stoffwechsel- oder Ausscheidungsanomalien usw., die möglicherweise in geringer Anzahl vertreten sind. Die Bedeutung der Sicherheitsbewertung für die Anwendungsmöglichkeiten des Arzneimittels ist zu beschreiben.

5.2.5.2. Berichte über unkontrollierte klinische Studien, Berichte über Analysen der Daten aus mehr als einer Studie und weitere Berichte über klinische Studien

Diese Berichte sind vorzulegen.

5.2.6. *Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen*

Ist das Arzneimittel bereits in Drittländern zugelassen, so sind Angaben bezüglich der Nebenwirkungen des betreffenden Arzneimittels und der Arzneimittel, die den (die) gleichen Wirkstoff(e) enthalten, wenn möglich im Verhältnis zur Anwendungsrate zu machen.

5.2.7. *Prüfbögen und Datenblätter*

Bei Einreichung entsprechend den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien sind die Prüfbögen und die Datenblätter der einzelnen Patienten vorzulegen, wobei die gleiche Reihenfolge wie bei den Berichten der klinischen Studien einzuhalten und anhand der Studien ein Verzeichnis zu erstellen ist.

TEIL II

SPEZIFISCHE ZULASSUNGSANTRÄGE UND ANFORDERUNGEN

Bedingt durch ihre besonderen Merkmale, ist es bei manchen Arzneimitteln erforderlich, sämtliche in Teil I dieses Anhangs festgelegten Anforderungen an den Antrag anzupassen. Um diesen besonderen Umständen Rechnung zu tragen, ist von den Antragstellern eine entsprechend angepasste Präsentation des Antragsdossiers einzuhalten.

1. ALLGEMEINE MEDIZINISCHE VERWENDUNG

Bei in Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer ii genannten Arzneimitteln, deren Wirkstoff(e) „allgemein medizinisch verwendet wird (werden)“, und die eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen, gelten die folgenden Sonderregelungen.

Der Antragsteller hat die Module 1, 2 und 3, wie in Teil I dieses Anhangs beschrieben, vorzulegen.

Anstatt der Module 4 und 5 ist anhand einer ausführlichen wissenschaftlichen Bibliografie auf nichtklinische und klinische Fragen einzugehen.

Die nachstehenden spezifischen Regeln gelten für den Nachweis der „allgemeinen medizinischen Verwendung“:

a) Für den Nachweis, dass Bestandteile von Arzneimitteln allgemein medizinisch verwendet werden, sind folgende Faktoren maßgeblich:

— der Zeitraum, über den ein Stoff verwendet wurde,

— die quantitativen Aspekte der Verwendung des Stoffs,

— das Ausmaß des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Stoffes (das aus den dazu erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgeht),

— die Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Beurteilung.

Daher können zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung verschiedener Stoffe auch verschiedene Zeiträume erforderlich sein. Der zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung eines Arzneimittelbestandteils erforderliche Zeitraum darf jedoch nicht kürzer als ein Jahrzehnt sein, nachdem der betreffende Stoff erstmals systematisch und dokumentiert in der Gemeinschaft als Arzneimittel verwendet wurde.

b) Die Unterlagen, die vom Antragsteller eingereicht werden, sollten alle Aspekte der Unbedenklichkeits- und/oder Wirksamkeitsbewertung abdecken und müssen einen Überblick über die einschlägigen Veröffentlichungen umfassen bzw. auf einen solchen verweisen; dabei sind vor und nach dem Inverkehrbringen durchgeführte Studien und wissenschaftliche Veröffentlichungen über die vorliegenden Erfahrungen in Form von epidemiologischen Studien, insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien, zu berücksichtigen. Alle Unterlagen, sowohl günstige als auch ungünstige, sind vorzulegen. Insbesondere ist zu klären, dass „bibliografische Verweise“ auf andere Informationsquellen (beispielsweise Studien nach dem Inverkehrbringen, epidemiologische Studien, usw.) und nicht nur Versuche und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels dienen können, wenn der Antragsteller hinreichend erläutert und begründet, warum er diese Informationsquellen anführt.

c) Besondere Aufmerksamkeit ist auf etwaige fehlende Informationen zu richten, und es ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit erbracht werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

d) Aus den nichtklinischen und/oder klinischen Übersichten muss hervorgehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in den Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.

e) Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen.

2. ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BEREITS ZUGELASSEN ARZNEIMITTEL GLEICHEN

a) Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer i beruhen (im Wesentlichen gleiche Arzneimittel), müssen die unter Modul 1, 2 und 3 von Teil I dieses Anhangs beschriebenen Angaben enthalten, vorausgesetzt, der Antragsteller hat die Zustimmung des Inhabers der Originalzulassung erhalten, auf den Inhalt von dessen Modul 4 und 5 Bezug zu nehmen.

b) Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer iii beruhen (im Wesentlichen gleiche Arzneimittel, d. h. Generika) müssen die in Modul 1, 2 und 3 von Teil I dieses Anhangs beschriebenen Angaben sowie Angaben enthalten, die die Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz zu dem Originalarzneimittel belegen, sofern dieses kein biologisches Arzneimittel ist (siehe Teil II, Absatz 4: Im Wesentlichen gleiche biologische Arzneimittel).

Bei diesen Arzneimitteln müssen die nichtklinischen/klinischen Überblicke/Zusammenfassungen insbesondere auf folgende Elemente abstellen:

— die Begründung für den Anspruch auf die wesentliche Gleichheit,

— eine Zusammenstellung der auftretenden Verunreinigungen in Chargen des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) und des Fertigarzneimittels (sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungsprodukte), wie sie für das Arzneimittel angegeben werden, das in Verkehr gebracht werden soll, sowie die Bewertung dieser Verunreinigungen,

— eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien bzw. eine Begründung, warum keine Studien entsprechend der Leitlinie zur „Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz“ durchgeführt wurden,

— eine aktuelle Aufstellung der Veröffentlichungen, die zu diesem Stoff und seiner gegenwärtigen Anwendung erschienen sind. Es ist zulässig, Artikel aus Peer-Review-Zeitschriften zu diesem Zweck zu kommentieren,

— jede Behauptung in der Fachinformation, die nicht anhand der Eigenschaften des Arzneimittels und/oder seiner therapeutischen Gruppe erkennbar oder daraus ableitbar ist, muss in den nichtklinischen/klinischen Übersichten/Zusammenfassungen erörtert und durch erschienene Veröffentlichungen und/oder zusätzliche Studien belegt werden,

— sofern zutreffend, müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Gleichwertigkeit in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen, wenn er die wesentliche Gleichheit mit diesem betreffenden Wirkstoff behauptet.

3. UNTER BESONDEREN UMSTÄNDEN ERFORDERLICHE ZUSÄTZLICHE ANGABEN

Enthält der Wirkstoff eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels die gleiche therapeutisch wirksame Komponente wie das zugelassene Originalarzneimittel, jedoch in Verbindung mit einem anderen Salz/Ester/Derivatkomplex, ist anhand von Belegen nachzuweisen, dass es zu keiner Änderung in der Pharmakokinetik der therapeutisch wirksamen Komponente, der Pharmakodynamik und/oder der Toxizität kommt, die zur Änderung des Unbedenklichkeits-/Wirksamkeitsprofils führen könnte. Ist dies nicht der Fall, so gilt diese Verbindung als neuer Wirkstoff.

Ist ein Arzneimittel für eine andere therapeutische Anwendung bestimmt, liegt es in einer anderen Darreichungsform vor oder soll es auf anderen Wegen, in anderen Dosen oder einer anderen Dosierung verabreicht werden, so sind die Ergebnisse entsprechender toxikologischer und pharmakologischer Versuche und/oder klinischer Prüfungen vorzulegen.

4. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BEREITS ZUGELASSENEN ARZNEIMITTEL GLEICHEN

Die Bestimmungen von Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer iii reichen gegebenenfalls für biologische Arzneimittel nicht aus. Gestatten die Angaben, die für im Wesentlichen gleiche Arzneimittel (Generika) erforderlich sind, einen solchen Nachweis jedoch nicht für zwei biologische Arzneimittel, sind zusätzliche Angaben, insbesondere das toxikologische und klinische Profil, vorzulegen.

Stellt ein unabhängiger Antragsteller einen Zulassungsantrag für ein biologisches Arzneimittel im Sinne von Teil I Nummer 3.2 dieses Anhangs und verweist dabei nach Ablauf der Schutzfrist der Zulassungsdaten auf ein Originalarzneimittel, für welches in der Gemeinschaft bereits eine Zulassung erteilt wurde, so gilt Folgendes:

— Die bereitzustellenden Angaben dürfen sich nicht auf die Module 1, 2 und 3 (pharmazeutische, chemische und biologische Daten) beschränken, sondern müssen durch Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit ergänzt werden. Die Art und Menge der zusätzlichen Daten (d. h. toxikologische und weitere nichtklinische und sachdienliche klinische Daten) sind je nach Einzelfall entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien festzulegen.

— Wegen der Verschiedenartigkeit der biologischen Arzneimittel ist von der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche der in Modul 4 und 5 vorgesehenen Studien erforderlich sind.

Die allgemeinen Grundsätze, die anzuwenden sind, sind Gegenstand eines von der Agentur veröffentlichten Leitfadens, der die Merkmale des betreffenden biologischen Arzneimittels berücksichtigt. Hat das zugelassene Originalarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen Arzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.

5. FESTE KOMBINATIONEN

Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe b beruhen, beziehen sich auf neue Arzneimittel, die aus mindestens zwei Wirkstoffen bestehen, welche bisher als feste Kombination nicht als Arzneimittel zugelassen waren.

Bei solchen Anträgen ist ein vollständiges Dossier (Modul 1 bis 5) für die feste Kombination als Arzneimittel einzureichen. Gegebenenfalls sind Angaben zu den Herstellungsstandorten und zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien vorzulegen.

6. UNTERLAGEN BEI ANTRÄGEN UNTER AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Kann ein Antragsteller, wie in Artikel 22 vorgesehen, nachweisen, dass er keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann, weil

— die Indikationen, für die das betreffende Arzneimittel bestimmt ist, so selten vorkommen, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Angaben vorzulegen,

— es beim jeweiligen Stand der Wissenschaft nicht möglich ist, vollständige Auskünfte zu erteilen, oder

— die allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos es nicht gestatten, diese Angaben zu beschaffen,

kann unter bestimmten spezifischen Auflagen eine Zulassung erteilt werden.

Diese Auflagen können Folgendes umfassen:

— der Antragsteller führt innerhalb eines von der zuständigen Behörde festgelegten Zeitraums ein festgelegtes Versuchsprogramm durch, dessen Ergebnisse die Grundlage einer Neubeurteilung des Nutzen/Risikoprofils bilden;

— das Arzneimittel darf nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden; gegebenenfalls darf es nur unter strenger ärztlicher Kontrolle, eventuell in Krankenhäusern, und im Falle radioaktiver Arzneimittel nur von dazu befugten Personen verabreicht werden;

— in der Packungsbeilage und in der für Ärzte bestimmten Information müssen diese darauf aufmerksam gemacht werden, dass für bestimmte anzugebende Bereiche noch keine ausreichenden Angaben über das betreffende Arzneimittel vorliegen.

7. GEMISCHTE ZULASSUNGSANTRÄGE

Unter gemischten Zulassungsanträgen sind Anträge zu verstehen, bei denen das Modul 4 und/oder 5 aus einer Kombination von Berichten begrenzter nichtklinischer und/oder klinischer vom Antragsteller durchgeführter Studien und aus bibliografischen Unterlagen besteht. Jedes übrige Modul entspricht dem in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Aufbau. Die zuständige Behörde entscheidet je nach Einzelfall, ob die vom Antragsteller vorgelegte Form zulässig ist.

TEIL III:

BESONDERE ARZNEIMITTEL

In diesem Teil werden für bestimmte Arzneimittel je nach deren Eigenart spezifische Anforderungen festgelegt.

1. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL

1.1. **Aus Plasma gewonnene Arzneimittel**

Bei Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, können für Ausgangsstoffe, die aus menschlichem Blut/Plasma gewonnen werden, abweichend von den Bestimmungen von Modul 3 die in den „Angaben über Ausgangs- und Rohstoffe" genannten Anforderungen an das Dossier durch eine Plasma-Stammdokumentation (Plasma Master File), die gemäß dem vorliegenden Teil III bescheinigt ist, ersetzt werden.

a) G r u n d l a g e n

Für die Zwecke dieses Anhangs gilt:

— Unter einer Plasma-Stammdokumentation ist ein eigenständiges Dokument zu verstehen, das nicht Bestandteil des Dossiers des Zulassungsantrags ist und alle ausführlichen sachdienlichen Angaben zu den Eigenschaften des gesamten menschlichen Plasmas enthält, welches als Ausgangs- bzw. Rohstoff für die Herstellung von Sub-/Zwischenfraktionen sowie von Hilfsstoff- und Wirkstoffbestandteilen verwendet wird, die Teil von Arzneimitteln oder Medizinprodukten sind, die in der Richtlinie 2000/70/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. November 2000 zur Änderung der Richtlinie 93/42/EWG des Rates hinsichtlich Medizinprodukten, die stabile Derivate aus menschlichem Blut oder Blutplasma enthalten ([12]), genannt werden.

— Jedes Zentrum bzw. jede Einrichtung zur Fraktionierung/Verarbeitung von menschlichem Plasma muss die zur Plasma-Stammdokumentation gehörigen ausführlichen sachdienlichen Angaben zusammenstellen und regelmäßig aktualisieren.

— Die Plasma-Stammdokumentation ist vom Antragsteller oder vom Zulassungsinhaber bei der Agentur oder der zuständigen Behörde einzureichen. Ist der Antragsteller oder der Zulassungsinhaber nicht mit dem Inhaber der Plasma-Stammdokumentation identisch, so ist die Plasma-Stammdokumentation dem Antragsteller oder Zulassungsinhaber zwecks Einreichung bei der zuständigen Behörde zur Verfügung zu stellen. Für das Arzneimittel verantwortlich ist in jedem Fall der Antragsteller bzw. der Zulassungsinhaber.

— Die zuständige Behörde, die die Zulassung bewertet, befindet erst dann über den Antrag, wenn die Agentur die Bescheinigung erteilt hat.

— Jedes Dossier eines Zulassungsantrags, das einen aus menschlichem Plasma gewonnenen Bestandteil beinhaltet, muss auf die entsprechende Plasma-Stammdokumentation des als Ausgangs-/Rohstoff verwendeten Plasmas verweisen.

b) I n h a l t

Nach Artikel 109, geändert durch die Richtlinie 2002/98/EG, der die Auswahl von Spendern und die Prüfung von Spenden regelt, muss die Plasma-Stammdokumentation Angaben über das als Ausgangs-/Rohstoff verwendete Plasma enthalten, und zwar insbesondere Angaben über:

(1) die Herkunft des Plasmas

i) Angaben über die Zentren und Einrichtungen, in denen die Blut-/Plasmaentnahme erfolgt, einschließlich Inspektion und Genehmigung, sowie epidemiologische Daten über durch Blut übertragbare Krankheiten;

ii) Angaben über Zentren oder Einrichtungen, in denen die Spenden und Plasmapools getestet werden, einschließlich Inspektions- und Genehmigungsstatus;

iii) Auswahl-/Ausschlusskriterien für Blut-/Plasmaspender;

iv) Angaben darüber, welches System eingerichtet wurde, um den Weg jeder Spende von der Einrichtung zur Blut-/Plasmaentnahme bis hin zu den Fertigprodukten und umgekehrt nachvollziehen zu können;

([12]) ABl. L 313 vom 13.12.2000, S. 22.

(2) die Qualität und Sicherheit des Plasmas

i) Einhaltung der Monografien des Europäischen Arzneibuchs;

ii) Testung von Blut-/Plasmaspenden und -pools auf Krankheitserreger, einschließlich Angaben zu den Testverfahren und bei Plasmapools Validierungsdaten zu den verwendeten Versuchen;

iii) technische Merkmale der Beutel für die Blut- und Plasmaentnahme, einschließlich Angaben zu den verwendeten Antikoagulans-Lösungen;

iv) Bedingungen für Lagerung und Transport des Plasmas;

v) Verfahren für Sperrlager und/oder eine Quarantänezeit;

vi) Charakterisierung des Plasmapools;

(3) das System, das zwischen dem Hersteller des aus Plasma gewonnenen Arzneimittels bzw. dem Plasmafraktionierer/-verarbeiter einerseits und den Zentren oder Einrichtungen zur Blut-/Plasmaentnahme und -testung andererseits eingerichtet wurde und in dem die Bedingungen für ihre Zusammenarbeit und ihre vereinbarten Spezifikationen festgelegt sind.

Zusätzlich muss die Plasma-Stammdokumentation eine Liste aller Arzneimittel umfassen, für die sie gilt, unabhängig davon, ob bereits eine Zulassung für sie erteilt wurde oder ob ihr Zulassungsverfahren noch andauert, darunter auch die Arzneimittel, die in Artikel 2 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln genannt sind.

c) Evaluierung und Zertifizierung

— Für noch nicht zugelassene Arzneimittel legt der Antragsteller der zuständigen Behörde ein vollständiges Dossier vor, dem eine eigenständige Plasma-Stammdokumentation beiliegt, falls eine solche noch nicht vorliegt.

— Die Plasma-Stammdokumentation wird von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beizufügen ist. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft anwendbar.

— Die Plasma-Stammdokumentation ist jährlich zu aktualisieren und neu zu zertifizieren.

— Werden an einer Plasma-Stammdokumentation danach Änderungen vorgenommen, ist das Beurteilungsverfahren anzuwenden, das in der Verordnung (EG) Nr. 542/95 der Kommission ([13]) über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäß der 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 ([14]) festgelegt ist. Die Bedingungen für die Beurteilung solcher Änderungen sind in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt.

— In einem zweiten Schritt im Anschluss an die Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 4 berücksichtigt die zuständige Behörde, die die Zulassung erteilen wird oder erteilt hat, die Bescheinigung, die Neubescheinigung oder Änderung der Plasma-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel.

— Abweichend von den Bestimmungen des zweiten Gedankenstrichs dieses Abschnitts (Evaluierung und Zertifizierung) gilt, falls eine Plasma-Stammdokumentation nur aus Blut/Plasma gewonnenen und lediglich für einen einzigen Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimitteln entspricht, dass die wissenschaftliche und technische Beurteilung dieser Plasma-Stammdokumentation von der zuständigen nationalen Behörde dieses Mitgliedstaats vorzunehmen ist.

([13]) ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 15.
([14]) ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

1.2. **Vakzine**

Bei Humanimpfstoffen und abweichend von den Bestimmungen über den/die Wirkstoff(e) in Modul 3 gelten die folgenden Anforderungen, wenn sie auf der Verwendung einer Impfantigen-Stammdokumentation (Vaccine Antigen Master File) beruhen.

Das Dossier für einen Antrag auf Zulassung anderer Impfstoffe als Influenzavakzine für den Menschen muss für jedes Impfantigen, das Wirkstoff dieses Vakzins ist, eine Impfantigen-Stammdokumentation beinhalten.

a) Grundlagen

Für die Zwecke dieses Anhangs gilt:

— Unter einer Impfantigen-Stammdokumentation ist ein eigenständiger Teil des Dossiers eines Zulassungsantrags für einen Impfstoff zu verstehen, in dem alle sachdienlichen biologischen, pharmazeutischen und chemischen Angaben zu jedem Wirkstoff, der Bestandteil dieses Arzneimittel ist, enthalten sind. Dieser eigenständige Teil kann für einen oder für mehrere monovalente und/oder kombinierte Impfstoffe gemeinsam gelten, die vom gleichen Antragsteller oder Zulassungsinhaber eingereicht werden.

— Ein Impfstoff kann ein oder mehrere unterschiedliche Impfantigene enthalten. In einem Impfstoff sind ebenso viele Wirkstoffe wie Impfantigene vorhanden.

— Ein Kombinationsimpfstoff enthält mindestens zwei verschiedene Impfantigene, die eine oder mehrere Infektionskrankheiten verhindern sollen.

— Ein monovalenter Impfstoff ist ein Impfstoff, der ein einziges Impfantigen enthält, das eine einzige Infektionskrankheit verhindern soll.

b) Inhalt

Die Impfantigen-Stammdokumentation muss die folgenden Angaben enthalten, die dem betreffenden Abschnitt (Wirkstoff) von Modul 3 über „Qualitätsdaten“, wie in Teil I dieses Anhangs beschrieben, zu entnehmen sind:

Wirkstoff

1. Allgemeine Angaben einschließlich Angaben zur Übereinstimmung mit der/den Monografie(n) des Europäischen Arzneibuchs.
2. Angaben zur Herstellung des Wirkstoffs: Darunter fallen der Herstellungsprozess, die Angaben über Ausgangs- und Rohstoffe, spezifische Maßnahmen zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich TSE und Fremd-Agenzien sowie die Anlagen und Einrichtungen.
3. Charakterisierung des Wirkstoffs
4. Qualitätskontrolle des Wirkstoffs
5. Referenzstandards und -materialien
6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs
7. Stabilität des Wirkstoffs

c) Evaluierung und Zertifizierung

— Für neuartige Impfstoffe, die ein neues Impfantigen enthalten, muss der Antragsteller bei einer zuständigen Behörde ein vollständiges Dossier für einen Zulassungsantrag einreichen, das alle Impfantigen-Stammdokumentationen für jedes einzelne Impfantigen, das Bestandteil des neuartigen Impfstoffs ist, enthält, falls für das einzelne Impfantigen noch keine Stammdokumentation besteht. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Impfantigen-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird für jede Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beigefügt wird. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft gültig.

— Die Bestimmungen des ersten Gedankenstrichs gelten ebenso für jeden Impfstoff, der aus einer neuartigen Kombination von Impfantigenen besteht, und zwar ungeachtet dessen, ob eines oder mehrere dieser Impfantigene Bestandteil von in der Gemeinschaft bereits zugelassenen Impfstoffen ist/sind.

— Inhaltliche Änderungen einer Impfantigen-Stammdokumentation für einen in der Gemeinschaft zugelassenen Impfstoff unterliegen einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung, die die Agentur nach dem Verfahren durchführt, das in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt ist. Fällt die Beurteilung positiv aus, erteilt die Agentur für die Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Gemeinschaftsvorschriften. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft anwendbar.

— Falls eine Impfantigen-Stammdokumentation einem Impfstoff entspricht, für den lediglich eine Zulassung besteht, die nicht nach einem Gemeinschaftsverfahren erteilt wurde/erteilt werden wird, und sofern der zugelassene Impfstoff Impfantigene enthält, welche nicht durch ein Gemeinschaftsverfahren beurteilt wurden, gilt abweichend von den Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 3, dass die wissenschaftliche und technische Beurteilung dieser Impfantigen-Stammdokumentation sowie ihrer nachfolgenden Änderungen von jener zuständigen nationalen Behörde durchzuführen ist, von der die Zulassung erteilt wurde.

— In einem zweiten Schritt im Anschluss an die Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 4 berücksichtigt die zuständige Behörde, die die Zulassung erteilen wird oder erteilt hat, die Bescheinigung, die Neubescheinigung oder Änderung der Plasma-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel.

2. RADIOPHARMAZEUTIKA UND IHRE VORSTUFEN

2.1. **Radiopharmazeutika**

Für die Zwecke dieses Kapitels ist für Anträge nach Artikel 6 Absatz 2 und Artikel 9 ein vollständiges Dossier einzureichen, das folgende spezifischen Einzelheiten enthalten muss:

Modul 3

a) Bei Kits von radioaktiven Arzneimitteln, die nach Lieferung durch den Hersteller radioaktiv markiert werden, wird jener Teil der Formulierung als Wirkstoff betrachtet, der das Radionuklid tragen oder binden soll. Die Beschreibung des Herstellungsverfahrens muss auch Einzelheiten über die Herstellung des Kits und Einzelheiten der empfohlenen Endverarbeitung zur Herstellung des radioaktiven Arzneimittels enthalten. Die erforderlichen Spezifikationen des Radionuklids sind gegebenenfalls im Einklang mit der allgemeinen Monografie oder den spezifischen Monografien des Europäischen Arzneibuchs zu beschreiben. Darüber hinaus sind alle für die radioaktive Markierung notwendigen Bestandteile anzugeben. Auch die Struktur der radioaktiv markierten Verbindung ist zu beschreiben.

Für Radionuklide müssen die entsprechenden nuklearen Reaktionen erörtert werden.

In einem Generator sind sowohl Mutter- als auch Tochterradionuklide als Wirkstoffe zu betrachten.

b) Es sind ausführliche Angaben zur Art des Radionuklids, der Identität des Isotops, zu wahrscheinlichen Verunreinigungen, zum Träger, der Verwendung und der spezifischen Aktivität zu machen.

c) Zu den Ausgangsstoffen gehören auch Bestrahlungs-Targetmaterial.

d) Es sind Aussagen zur chemischen/radiochemischen Reinheit und ihrem Zusammenhang mit der biologischen Verteilung vorzulegen.

e) Es sind die Radionuklid-Reinheit, die radiochemische Reinheit und die spezifische Aktivität zu beschreiben.

f) Für Generatoren sind Einzelheiten über die Untersuchungen mit Mutter- und Tochterradionukliden erforderlich. Für Generator-Eluate sind Untersuchungen für Mutter-Radionuklide und für andere Komponenten des Generatorsystems vorzulegen.

g) Die Anforderung, den Gehalt an Wirkstoffen als Masse der aktiven Einheiten anzugeben, gilt nur für Kits von radioaktiven Arzneimitteln. Für Radionuklide ist die Radioaktivität in Becquerel zu einem bestimmten Datum und, falls erforderlich, zu einer bestimmten Zeit unter Verweis auf die Zeitzone anzugeben. Die Art der emittierten Strahlung ist anzugeben.

h) Für Kits von radioaktiven Arzneimitteln müssen die Spezifikationen des Fertigarzneimittels Versuche über die Wirkung der Arzneimittel nach radioaktiver Markierung enthalten. Geeignete Kontrollen der radioaktiv markierten Verbindung hinsichtlich ihrer radiochemischen und radionukliden Reinheit müssen beschrieben sein. Jedes für die radioaktive Markierung wesentliche Material ist zu identifizieren und zu prüfen.

i) Für Radionuklidgeneratoren, Radionuklidkits und radioaktiv markierte Arzneimittel sind Angaben zur Stabilität bzw. Haltbarkeit zu machen. Die Haltbarkeit von radioaktiven Arzneimitteln in Mehrdosen-Behältnissen während der Anwendung ist zu dokumentieren.

Modul 4

Es ist bekannt, dass mit einer Strahlendosis toxische Wirkungen verbunden sein können. Bei diagnostischer Anwendung ist dies eine Folge der Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln; bei therapeutischer Anwendung ist es die erwünschte Wirkung. Die Bewertung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von radioaktiven Arzneimitteln muss daher die Anforderungen an die Arzneimittel und Aspekte der Strahlendosimetrie einbeziehen. Die Strahlenexposition von Organen/Geweben ist zu dokumentieren. Schätzwerte der absorbierten Strahlendosis sind nach einem spezifizierten international anerkannten System über einen besonderen Verabreichungsweg zu berechnen.

Modul 5

Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen sind vorzulegen, anderenfalls ist dies in den klinischen Übersichten zu begründen.

2.2. **Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung**

Im spezifischen Fall einer Radiopharmazeutika-Vorstufe, die nur zum Zweck der radioaktiven Markierung bestimmt ist, muss das Hauptziel darin bestehen, Angaben zu den möglichen Folgen einer zu niedrigen radioaktiven Markierungsausbeute oder einer In-vivo-Dissoziation des radioaktiv markierten Produkts zu machen, d. h. zu Fragen hinsichtlich der Wirkung von freien Radionukliden im Patienten. Ferner ist es erforderlich, einschlägige Angaben zur berufsbedingten Gefährdung vorzulegen, d. h. zur Strahlenexposition des Krankenhauspersonals und der Umwelt.

Es sind insbesondere die folgenden Angaben vorzulegen:

Modul 3

Die Bestimmungen von Modul 3 gelten gegebenenfalls für die Registrierung von Radiopharmazeutika-Vorstufen entsprechend vorstehender Definition (Buchstaben a bis i).

Modul 4

Was die Toxizität bei einmaliger und bei wiederholter Verabreichung angeht, so sind die Ergebnisse von Studien vorzulegen, welche in Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gute Laborpraxis durchgeführt wurden, die in der Richtlinie 87/18/EWG und der Richtlinie 88/320/EWG des Rates festgelegt sind; anderenfalls ist dies zu begründen.

Mutagenitätsstudien für das Radionuklid gelten in diesem besonderen Fall nicht als hilfreich.

Es sind Informationen zur chemischen Toxizität und Entsorgung des betreffenden „kalten" Nuklids vorzulegen.

Modul 5

Aus klinischen Studien gewonnene klinische Daten, die die Vorstufe selbst verwenden, gelten im spezifischen Fall einer Radiopharmazeutika-Vorstufe, die nur für den Zweck der radioaktiven Markierung bestimmt ist, nicht als relevant.

Es sind jedoch Informationen vorzulegen, die den klinischen Nutzen der Radiopharmazeutika-Vorstufe nachweisen, wenn diese an die entsprechenden Trägermoleküle gebunden ist.

3. HOMÖOPATHISCHE ARZNEIMITTEL

In diesem Abschnitt werden die spezifischen Bestimmungen zur Anwendung der Module 3 und 4 bei homöopathischen Arzneimitteln, wie in Artikel 1 Absatz 5 definiert, ausgeführt.

Modul 3

Die Bestimmungen von Modul 3 gelten für die Unterlagen, die gemäß Artikel 15 für die vereinfachte Registrierung von in Artikel 14 Absatz 1 genannten homöopathischen Arzneimitteln sowie für die Zulassung weiterer in Artikel 16 Absatz 1 genannter homöopathischer Arzneimittel eingereicht wurden, mit den nachstehend aufgeführten Änderungen.

a) Terminologie

Die lateinische Bezeichnung der im Dossier des Zulassungsantrags beschriebenen homöopathischen Ursubstanz muss mit der lateinischen Bezeichnung des Europäischen Arzneibuchs oder – sollte diese darin fehlen – eines amtlichen Arzneibuchs eines Mitgliedstaates übereinstimmen. Gegebenenfalls ist anzugeben, welche traditionelle(n) Benennung(en) in jedem Mitgliedstaat verwendet wird/werden.

b) Kontrolle der Ausgangsstoffe

Die dem Antrag beigefügten Angaben und Unterlagen zu den Ausgangsstoffen, d. h. zu allen verwendeten Stoffen, einschließlich der Rohstoffe und Zwischenprodukte bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll, sind durch zusätzliche Daten zum homöopathischen Präparat zu ergänzen.

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für sämtliche Ausgangs- und Rohstoffe sowie für alle Zwischenschritte des Herstellungsprozesses bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll. Wenn möglich ist die Zusammensetzung quantitativ zu bestimmen, wenn sie toxische Bestandteile enthält und wenn sich die Qualität der endgültigen Verdünnung aufgrund des hohen Verdünnungsgrades nicht kontrollieren lässt. Jeder Herstellungsschritt von den Ausgangsstoffen bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll, ist vollständig zu beschreiben.

Falls dazu auch Verdünnungen gehören, sollten diese Verdünnungsschritte in Übereinstimmung mit den homöopathischen Herstellungsverfahren erfolgen, die in der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs bzw. andernfalls in einem offiziellen Arzneibuch eines Mitgliedstaates festgelegt sind.

c) Kontrollprüfungen des Fertigarzneimittels

Für homöopathische Fertigarzneimittel gelten die allgemeinen Qualitätsanforderungen; etwaige Abweichungen sind vom Antragsteller hinreichend zu begründen.

Die Identität und der Gehalt aller toxikologisch relevanten Bestandteile sind zu bestimmen. Lässt sich begründen, dass eine Identitäts-/Gehaltsbestimmung aller toxikologisch relevanten Bestandteile z. B. wegen ihrer Verdünnung im Fertigarzneimittel nicht möglich ist, so ist die Qualität durch eine vollständige Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsprozesses nachzuweisen.

d) Haltbarkeitsprüfungen

Die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels ist nachzuweisen. Haltbarkeitsdaten der homöopathischen Ursubstanzen sind in der Regel auch auf daraus gewonnene Verdünnungen/Verreibungen übertragbar. Ist aufgrund des Verdünnungsgrades keine Identitätsbestimmung bzw. kein Gehaltsnachweis möglich, dann können die Haltbarkeitsdaten der pharmazeutischen Darreichungsform berücksichtigt werden.

Modul 4

Die Bestimmungen von Modul 4 gelten zusammen mit den nachstehend genannten Spezifikationen für die vereinfachte Registrierung der in Artikel 14 Absatz 1 genannten homöopathischen Arzneimittel.

Das Fehlen von Information ist zu begründen; z. B. ist darzulegen, warum ein annehmbarer Unbedenklichkeitsgrad angenommen werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

4. PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL

Für Anträge auf Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln ist ein vollständiges Dossier vorzulegen, das die nachstehend aufgeführten spezifischen Einzelangaben enthält.

Modul 3

Für die Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln gelten die Bestimmungen von Modul 3 einschließlich der Bestimmungen für die Übereinstimmung mit den Monografien des Europäischen Arzneibuchs. Dabei ist der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zum Zeitpunkt der Antragstellung zu berücksichtigen.

Es sind folgende für pflanzliche Arzneimittel spezifische Aspekte zu beachten:

(1) Pflanzliche Stoffe und Zubereitungen

Für die Zwecke dieses Anhangs entsprechen die Begriffe „pflanzliche Stoffe und Zubereitungen“ den Begriffen „Pflanzliche Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen“ in der Definition des Europäischen Arzneibuchs.

In Bezug auf die Nomenklatur des pflanzlichen Stoffs sind der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze (Gattung, Art, Sorte und Autor) und gegebenenfalls der Chemotyp sowie die Pflanzenteile, die Definition des pflanzlichen Stoffs, weitere Benennungen (Synonyme, die in anderen Arzneibüchern genannt werden) und die Laborcodenummer anzugeben.

In Bezug auf die Nomenklatur der pflanzlichen Zubereitung sind der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze (Gattung, Art, Sorte und Autor) und gegebenenfalls der Chemotyp sowie die Pflanzenteile, die Definition der pflanzlichen Zubereitung, das Verhältnis des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung, das/die Lösungsmittel für die Extraktion, weitere Benennungen (Synonyme, die in anderen Arzneibüchern genannt werden) und die Laborcodenummer anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über die Struktur des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) ist die physikalische Form sowie eine Beschreibung der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe oder der Leitsubstanzen (Summenformel, relative Molekularmasse, Strukturformel, einschließlich der relativen und absoluten Stereochemie) und weiterer Bestandteile anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über den Hersteller des pflanzlichen Stoffes sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Zulieferers, einschließlich der Subunternehmer, und alle an der Herstellung/Gewinnung und Prüfung des pflanzlichen Stoffs beteiligten Standorte oder Anlagen, sofern zutreffend, anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über den Hersteller der pflanzlichen Zubereitung sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Zulieferers, einschließlich der Subunternehmer, und alle an der Herstellung und Prüfung der pflanzlichen Zubereitung beteiligten Standorte oder Anlagen anzugeben.

In Bezug auf die Beschreibung des Herstellungsprozesses für den pflanzlichen Stoff und der Prozesskontrollen sind Angaben zu machen, die die Erzeugung und Gewinnung der Pflanze, einschließlich der geografischen Herkunft der Arzneipflanze, ihres Anbaus, der Ernte, Trocknung und der Lagerbedingungen angemessen beschreiben.

In Bezug auf die Beschreibung des Herstellungsprozesses für die pflanzliche Zubereitung und der Prozesskontrollen sind Angaben zu machen, die den Herstellungsprozess der pflanzlichen Zubereitung, einschließlich der Verarbeitung, der Lösungsmittel und Reagenzien, der Reinigungsschritte und der Standardisierung angemessen beschreiben.

In Bezug auf die Entwicklung des Herstellungsprozesses ist eine kurze Zusammenfassung vorzulegen, in der die Entwicklung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) beschreiben wird, wobei der vorgeschlagene Verabreichungsweg und die Verwendung zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse eines Vergleichs der phyto-chemischen Zusammensetzung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en), die in unterstützenden bibliografischen Unterlagen verwendet wurden, mit jener des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en), die als Wirkstoff(e) in dem Arzneimittel enthalten sind, dessen Zulassung beantragt wird, sind gegebenenfalls zu erörtern.

In Bezug auf die Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale des pflanzlichen Stoffs sind Angaben zur botanischen, makroskopischen, mikroskopischen und phyto-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

In Bezug auf die Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale der pflanzlichen Zubereitung sind Angaben zur phyto- und physikalisch-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

Es sind die Spezifikationen für den/die pflanzlichen Stoff(e) bzw. die pflanzliche(n) Zubereitung(en) vorzulegen.

Es sind die Analyseverfahren zur Prüfung des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitungen vorzulegen.

In Bezug auf die Validierung der Analyseverfahren sind analytische Validierungsdaten, einschließlich Versuchsdaten über die zur Prüfung des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitungen verwendeten Analyseverfahren, vorzulegen.

In Bezug auf die Chargenanalysen sind eine Beschreibung der Chargen und die Ergebnisse der Chargenanalysen des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) einschließlich jener für Stoffe des Arzneibuchs, vorzulegen.

Die Spezifikationen für den/die pflanzlichen Stoff(e) bzw. die pflanzliche(n) Zubereitung(en) sind zu begründen.

Es sind Angaben zu den Referenzstandards oder -materialien vorzulegen, die für die Prüfung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) verwendet werden.

Ist ein pflanzlicher Stoff oder eine pflanzliche Zubereitung Gegenstand einer Monografie, kann der Antragsteller ein vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln ausgestelltes Eignungszertifikat beantragen.

(2) Pflanzliche Arzneimittel

In Bezug auf die Entwicklung der Formulierung ist eine kurze Zusammenfassung vorzulegen, in der die Entwicklung des pflanzlichen Arzneimittels beschrieben wird, wobei der vorgeschlagene Verabreichungsweg und die Verwendung zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse eines Vergleichs der phyto-chemischen Zusammensetzung der Arzneimittel, die in unterstützenden bibliografischen Unterlagen verwendet wurden, mit jener des pflanzlichen Arzneimittels, dessen Zulassung beantragt wird, sind gegebenenfalls zu erörtern.

5. ARZNEIMITTEL FÜR SELTENE LEIDEN (ORPHAN DRUGS)

— Handelt es sich um ein entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgewiesenes Arzneimittel für seltene Leiden, können die allgemeinen Bestimmungen von Teil II Nummer 6 (außergewöhnliche Umstände) gelten. Der Antragsteller muss in den nichtklinischen und klinischen Zusammenfassungen begründen, warum er keine vollständigen Angaben vorlegen kann, und er muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis des betreffenden Arzneimittels für seltene Leiden begründen.

— Macht ein Antragsteller zur Zulassung eines Arzneimittels für seltene Leiden die Bestimmungen von Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer ii sowie von Teil II-1 dieses Anhangs (allgemeine medizinische Verwendung) geltend, kann die systematische und dokumentierte Verwendung des betreffenden Stoffes ausnahmsweise auf die Verwendung dieses Stoffes gemäß den Bestimmungen von Artikel 5 dieser Richtlinie hinweisen.

TEIL IV

ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

1. EINLEITUNG

Bei Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 sind die in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Anforderungen an das Format (Module 1, 2, 3, 4 und 5) zu erfüllen.

Es gelten die technischen Anforderungen an die Module 3, 4 und 5 für biologische Arzneimittel, wie in Teil I dieses Anhangs ausgeführt. In den speziellen Anforderungen an Arzneimittel für neuartige Therapien in den Abschnitten 3, 4 und 5 dieses Teils wird ausgeführt, wie die Anforderungen von Teil I auf Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden sind. Zudem wurden, falls zweckmäßig, zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.

Aufgrund der Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien kann eine risikobasierte Vorgehensweise gewählt werden, um den Umfang der qualitätsbezogenen, nichtklinischen und klinischen Daten im Zulassungsantrag entsprechend den in Punkt 4 des Abschnitts „Einführung und allgemeine Grundlagen“ genannten wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln zu bestimmen.

Die Risikoanalyse kann sich auf die gesamte Entwicklung beziehen. Zu berücksichtigende Risikofaktoren können unter anderem sein: die Herkunft der Zellen (autolog, allogen, xenogen), die Fähigkeit zur Vermehrung und/oder Differenzierung sowie zur Auslösung einer Immunantwort, der Grad der Bearbeitung der Zellen, die Kombination von Zellen mit biologisch aktiven Molekülen oder Gerüstsubstanzen, die Art der Gentherapeutika, der Grad der Replikationsfähigkeit von in vivo angewandten Viren oder Mikroorganismen, der Grad der Integration von Nukleinsäuresequenzen oder Genen in das Genom, die Langzeitfunktionsfähigkeit, das Onkogenitätsrisiko und die Art und Weise der Verabreichung oder Anwendung.

Bei der Risikoanalyse können, falls verfügbar, auch einschlägige nichtklinische und klinische Daten sowie Erfahrungen mit anderen verwandten Arzneimitteln für neuartige Therapien berücksichtigt werden.

Jede Abweichung von den Anforderungen dieses Anhangs ist in Modul 2 des Antragsdossiers wissenschaftlich zu begründen. Wird die vorstehende Risikoanalyse angewendet, ist auch diese in Modul 2 aufzunehmen und zu beschreiben. In diesem Fall sind die angewandten Verfahren, die Art der erkannten Risiken und die Auswirkungen der risikobasierten Vorgehensweise auf das Entwicklungs- und Bewertungsprogramm zu erörtern und alle Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs, die sich aus der Risikoanalyse ergeben, zu beschreiben.

2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Für die Zwecke dieses Anhangs gelten neben den Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 die in den Abschnitten 2.1 und 2.2 festgelegten Begriffsbestimmungen.

2.1. **Gentherapeutikum**

Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.

b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.

2.2. **Somatisches Zelltherapeutikum**

Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht derselben/denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten nicht als substanzielle Bearbeitung im Sinne von Buchstabe a dieser Definition.

3. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 3

3.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

Das Rückverfolgbarkeitssystem ist zu beschreiben, das der Zulassungsinhaber eines Arzneimittels für neuartige Therapien erstellen und betreiben will, um sicherzustellen, dass das einzelne Arzneimittel sowie seine Ausgangsstoffe und Rohmaterialien, einschließlich aller mit den möglicherweise darin enthaltenen Geweben oder Zellen in Berührung kommenden Stoffe, über Gewinnung, Herstellung, Verpackung, Lagerung, Transport und Abgabe an das Krankenhaus, die Einrichtung oder private Praxis, in dem/der das Arzneimittel verwendet wird, zurückverfolgt werden können.

Das Rückverfolgbarkeitssystem muss die Anforderungen, die in der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([15]) für menschliche Zellen und Gewebe außer Blutzellen und in der Richtlinie 2002/98/EG für menschliche Blutzellen festgelegt sind, ergänzen und mit ihnen vereinbar sein.

3.2. **Besondere Anforderungen an Gentherapeutika**

3.2.1. *Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe*

3.2.1.1. Gentherapeutikum, das eine oder mehrere rekombinante Nukleinsäuresequenzen, einen oder mehrere genetisch veränderte Mikroorganismen oder ein oder mehrere genetisch veränderte Viren enthält

Das Fertigarzneimittel besteht aus einer oder mehreren Nukleinsäuresequenzen oder einem oder mehreren genetisch veränderten Mikroorganismen oder Viren, die in ihrer endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert sind. Das Fertigarzneimittel kann mit einem Medizinprodukt oder einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät kombiniert sein.

Der Wirkstoff besteht aus einer oder mehreren Nukleinsäuresequenzen oder einem oder mehreren genetisch veränderten Mikroorganismen oder Viren.

([15]) ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48.

3.2.1.2. Gentherapeutikum, das genetisch veränderte Zellen enthält

Das Fertigarzneimittel besteht aus genetisch veränderten Zellen, die in ihrer endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert sind. Das Fertigarzneimittel kann mit einem Medizinprodukt oder einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät kombiniert sein.

Der Wirkstoff besteht aus Zellen, die durch eines der in Abschnitt 3.2.1.1 beschriebenen Produkte genetisch verändert wurden.

3.2.1.3. Bei Arzneimitteln, die aus Viren oder viralen Vektoren bestehen, sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, aus denen der virale Vektor gewonnen wird, d. h. die Stammkultur des viralen Vektors oder die Plasmide, die zur Transfektion der Verpackungszellen verwendet werden, und der Stammkultur der Verpackungszelllinie.

3.2.1.4. Bei Arzneimitteln, die aus Plasmiden, nichtviralen Vektoren und anderen genetisch veränderten Mikroorganismen als Viren oder viralen Vektoren bestehen, sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, die zur Erzeugung der Produktionszelle verwendet werden, d. h. das Plasmid, das Wirtsbakterium und die Stammkultur der rekombinanten Mikrobenzellen.

3.2.1.5. Bei genetisch veränderten Zellen sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, die zur Erzeugung der genetisch veränderten Zellen verwendet werden, d. h. die Ausgangsstoffe für die Erzeugung des Vektors, der Vektor und die menschlichen oder tierischen Zellen. Die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis gelten mit Beginn des zur Vektorproduktion verwendeten Kultursystems.

3.2.2. *Besondere Anforderungen*

Zusätzlich zu den Anforderungen von Teil I Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dieses Anhangs gelten folgende Anforderungen:

a) Es sind Informationen zu allen Ausgangsstoffen vorzulegen, die für die Herstellung des Wirkstoffs verwendet werden, einschließlich der Produkte, die für die genetische Veränderung der menschlichen oder tierischen Zellen und, soweit zutreffend, für die anschließende Kultivierung sowie für die Konservierung der genetisch veränderten Zellen benötigt werden, wobei das mögliche Fehlen von Reinigungsschritten berücksichtigt werden muss.

b) Bei Produkten, die einen Mikroorganismus oder ein Virus enthalten, sind Daten zur genetischen Veränderung, Sequenzanalyse, Attenuierung der Virulenz, zum Tropismus für spezifische Gewebe- und Zellarten, zur Abhängigkeit des Mikroorganismus oder Virus vom Zellzyklus, zur Pathogenität und zu den Eigenschaften des Parentalstammes vorzulegen.

c) Prozessbedingte und produktbedingte Verunreinigungen sind in den betreffenden Abschnitten des Dossiers zu beschreiben, insbesondere eine Kontaminierung mit replikationskompetenten Viren, falls der Vektor replikationsinkompetent sein soll.

d) Bei Plasmiden erfolgt während der gesamten Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine Quantifizierung der verschiedenen Plasmidformen.

e) Bei genetisch veränderten Zellen sind die Eigenschaften der Zellen vor und nach der genetischen Veränderung sowie vor und nach sämtlichen anschließenden Einfrier-/Lagervorgängen zu prüfen.

Bei genetisch veränderten Zellen gelten zusätzlich zu den besonderen Anforderungen an Gentherapeutika die Qualitätsanforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (siehe Abschnitt 3.3).

3.3. **Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte**

3.3.1. *Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe*

Das Fertigarzneimittel besteht aus dem Wirkstoff, der in der endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert ist, und liegt im Fall von kombinierten Arzneimitteln für neuartige Therapien in seiner endgültigen Kombination vor.

Der Wirkstoff besteht aus biotechnologisch bearbeiteten Zellen und/oder Geweben.

Zusätzliche Stoffe (z. B. Gerüst- oder Bindesubstanzen, Medizinprodukte, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile), die mit veränderten Zellen kombiniert sind und einen integralen Bestandteil davon bilden, gelten als Ausgangsstoffe, auch wenn sie nicht biologischer Herkunft sind.

Während der Herstellung des Wirkstoffs verwendete Materialien (z. B. Kulturmedien, Wachstumsfaktoren), die keinen Bestandteil des Wirkstoffs bilden sollen, gelten als Rohstoffe.

3.3.2. *Besondere Anforderungen*

Zusätzlich zu den Anforderungen von Teil I Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dieses Anhangs gelten folgende Anforderungen:

3.3.2.1. Ausgangsstoffe

a) Es sind Informationen in zusammengefasster Form über Spende, Beschaffung und Testung der als Ausgangsstoffe verwendeten menschlichen Gewebe und Zellen gemäß der Richtlinie 2004/23/EG vorzulegen. Werden als Ausgangsstoffe Zellen oder Gewebe verwendet, die nicht gesund sind (z. B. Krebsgewebe), ist dies zu begründen.

b) Werden allogene Zellpopulationen gepoolt, sind die Pooling-Strategien und die Maßnahmen zu beschreiben, die die Rückverfolgbarkeit sicherstellen.

c) Auf die mögliche Variabilität, die durch menschliche oder tierische Gewebe und Zellen eingebracht wird, ist im Rahmen der Validierung des Herstellungsverfahrens, der Charakterisierung von Wirkstoff und Fertigarzneimittel, der Entwicklung von Untersuchungsverfahren und der Festlegung von Spezifikationen und Stabilität einzugehen.

d) Bei xenogenen zellbasierten Produkten sind Informationen über die Bezugsquelle der Tiere (wie geografische Herkunft, Haltung der Tiere, Alter), spezifische Akzeptanzkriterien, Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von Infektionen der Ursprungs-/Spendertiere, Testung der Tiere auf infektiöse Erreger, einschließlich vertikal übertragener Mikroorganismen und Viren, und Nachweise für die Eignung der Anlagen für die Tierhaltung vorzulegen.

e) Bei zellbasierten Produkten, die von genetisch veränderten Tieren gewonnen werden, sind die durch die genetische Veränderung bedingten spezifischen Zelleigenschaften zu beschreiben. Es ist ausführlich zu erläutern, auf welche Weise das transgene Tier erzeugt wurde und wodurch es sich auszeichnet.

f) Für die genetische Veränderung der Zellen gelten die technischen Anforderungen gemäß Abschnitt 3.2.

g) Das Prüfsystem für sämtliche Zusatzstoffe (Gerüst- oder Bindesubstanzen, Medizinprodukte, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile), die mit biotechnologisch bearbeiteten Zellen kombiniert sind und einen integralen Bestandteil davon bilden, ist zu beschreiben und zu begründen.

h) Bei Gerüst- oder Bindesubstanzen und Vorrichtungen, die unter die Definition von Medizinprodukten oder aktiven implantierbaren medizinischen Geräten fallen, sind die gemäß Abschnitt 3.4 für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien vorgeschriebenen Informationen vorzulegen.

3.3.2.2. Herstellungsverfahren

a) Das Herstellungsverfahren muss validiert werden, damit die Chargen- und Verfahrenskonsistenz, die funktionale Unversehrtheit der Zellen während der Herstellung und des Transports bis zum Zeitpunkt der Anwendung oder Verabreichung und ihr geeigneter Differenzierungsstatus sichergestellt sind.

b) Werden Zellen direkt in oder auf Zellträgern wie Gerüst- oder Bindesubstanzen oder Medizinprodukten kultiviert, sind Informationen über die Validierung des Zellkulturverfahrens in Bezug auf Zellwachstum, Funktion und Unversehrtheit der Kombination vorzulegen.

3.3.2.3. Charakterisierungs- und Kontrollstrategie

a) Es sind aussagekräftige Informationen über die Charakterisierung der Zellpopulation oder des Zellgemischs im Hinblick auf Identität, Reinheit (z. B. mikrobielle Fremdagenzien und zelluläre Verunreinigungen), Lebensfähigkeit, Wirksamkeit, Karyotyp, Tumorigenität und Eignung für den medizinischen Verwendungszweck vorzulegen. Die genetische Stabilität der Zellen ist nachzuweisen.

b) Zu produkt- und prozessbezogenen Verunreinigungen sowie zu jedem Material, über das während der Herstellung Abbauprodukte eingebracht werden können, sind qualitative und, sofern möglich, quantitative Informationen vorzulegen. Die Festsetzung der Höchstmengen von Verunreinigungen ist zu begründen.

c) Können bestimmte Freigabeprüfungen nicht am Wirkstoff oder Fertigarzneimittel, sondern nur an wichtigen Zwischenprodukten und/oder in Form prozessbegleitender Prüfungen durchgeführt werden, so ist dies zu begründen.

d) Liegen in dem zellbasierten Arzneimittel biologisch aktive Moleküle (wie Wachstumsfaktoren, Zytokine) als Bestandteile vor, ist ihre Wirkung sowie ihre Wechselwirkung mit anderen Bestandteilen des Wirkstoffs zu charakterisieren.

e) Ist eine dreidimensionale Struktur Teil der bezweckten Funktion, hat die Charakterisierung dieser zellbasierten Arzneimittel auch den Differenzierungsstatus, die strukturelle und funktionale Organisation der Zellen und, falls vorhanden, die erzeugte extrazelluläre Gerüstsubstanz zu umfassen. Falls erforderlich, ist die physikalisch-chemische Charakterisierung durch nichtklinische Untersuchungen zu ergänzen.

3.3.2.4. Hilfsstoffe

Bei einem oder mehreren in zell- oder gewebebasierten Arzneimitteln verwendeten Hilfsstoffen (z. B. den Bestandteilen des Transportmediums) gelten die Anforderungen an neuartige Hilfsstoffe gemäß Teil I dieses Anhangs, es sei denn, es liegen Daten über die Wechselwirkung zwischen den Zellen oder Geweben und diesen Hilfsstoffen vor.

3.3.2.5. Entwicklungsstudien

In der Beschreibung des Entwicklungsprogramms ist die Wahl der Materialien und Verfahren zu erläutern. Insbesondere ist die Unversehrtheit der Zellpopulation in der endgültigen Formulierung zu erörtern.

3.3.2.6. Referenzmaterialien

Ein für den Wirkstoff und/oder das Fertigarzneimittel maßgeblicher und spezifischer Referenzstandard ist zu dokumentieren und zu charakterisieren.

3.4. **Besondere Anforderungen an Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien**

3.4.1. *Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007*

Es ist eine Beschreibung der physikalischen und Wirkeigenschaften des Arzneimittels sowie eine Beschreibung der Entwicklungsverfahren vorzulegen.

Die Wechselwirkung und Kompatibilität zwischen Genen, Zellen und/oder Geweben und strukturellen Bestandteilen sind zu beschreiben.

3.4.2. *Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007*

Für den Zell- oder Gewebeanteil des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien gelten die besonderen Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gemäß Abschnitt 3.3, und im Fall genetisch veränderter Zellen gelten die besonderen Anforderungen an Gentherapeutika gemäß Abschnitt 3.2.

Das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät kann integraler Bestandteil des Wirkstoffs sein. Wird das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät zum Zeitpunkt der Herstellung, der Anwendung oder der Verabreichung der Fertigarzneimittel mit den Zellen kombiniert, gilt es als integraler Bestandteil des Fertigarzneimittels.

Informationen über das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät (das jeweils integraler Bestandteil des Wirkstoffs oder des Fertigarzneimittels ist), die für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien von Bedeutung sind, sind vorzulegen. Dazu gehören:

a) Informationen über die Wahl und den Funktionszweck des Medizinprodukts oder des aktiven implantierbaren medizinischen Geräts und der Nachweis der Kompatibilität des Medizinprodukts oder des aktiven implantierbaren medizinischen Geräts mit den anderen Bestandteilen des Arzneimittels;

b) der Nachweis der Konformität des aus dem Medizinprodukt bestehenden Teils mit den grundlegenden Anforderungen, die in Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG des Rates ([16]) festgelegt sind, beziehungsweise der Nachweis der Konformität des aus dem aktiven implantierbaren medizinischen Geräts bestehenden Teils mit den grundlegenden Anforderungen, die in Anhang 1 der Richtlinie 90/385/EWG des Rates ([17]) festgelegt sind;

c) soweit zutreffend, der Nachweis, dass das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät den in der Richtlinie 2003/32/EG der Kommission ([18]) festgelegten Anforderungen in Bezug auf BSE/TSE entspricht;

d) soweit verfügbar, die Ergebnisse jeder Bewertung des aus einem Medizinprodukt oder aus einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät bestehenden Teils durch eine benannte (heute: notifizierte) Stelle gemäß der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Richtlinie 90/385/EWG.

Die notifizierte Stelle, die die Bewertung gemäß Buchstabe d durchgeführt hat, legt bei Aufforderung durch die zuständige Behörde, die über den Antrag entscheidet, alle Informationen über die Ergebnisse der Bewertung gemäß der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Richtlinie 90/385/EWG vor. Dies kann alle Informationen und Unterlagen umfassen, die in dem betreffenden Antrag auf Konformitätsbewertung enthalten sind, soweit sie für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien als Ganzes erforderlich sind.

4. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 4

4.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

Wegen der einzigartigen und unterschiedlichen strukturellen und biologischen Eigenschaften von Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Anforderungen von Teil I Modul 4 dieses Anhangs über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen von Arzneimitteln möglicherweise nicht immer zweckmäßig. In den technischen Anforderungen der Abschnitte 4.1, 4.2 und 4.3 wird erläutert, wie die Anforderungen von Teil I dieses Anhangs auf Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden sind. Soweit zweckmäßig, wurden zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.

Die Konzeption des nichtklinischen Entwicklungsprogramms und die Kriterien, anhand derer die relevanten Tierarten und Modelle (in vitro und in vivo) ausgewählt wurden, sind im nichtklinischen Überblick zu erläutern und zu begründen. Das (die) gewählten Tiermodell(e) kann (können) immundefiziente Tiere, Knockout-Tiere, humanisierte oder transgene Tiere umfassen. Insbesondere für Immunogenitäts- und Immunotoxizitätsstudien ist der Einsatz homologer Modelle (z. B. in Mäusen analysierte Mauszellen) oder die Krankheit nachahmender Modelle zu erwägen.

Neben den Anforderungen von Teil I sind die Unbedenklichkeit, die Eignung und die biologische Kompatibilität aller strukturellen Bestandteile (wie Gerüst- oder Bindesubstanzen und Medizinprodukte) und sämtlicher Zusatzstoffe (wie zelluläre Produkte, Biomoleküle, Biomaterialien und chemische Stoffe), die im Fertigarzneimittel vorliegen, nachzuweisen. Dabei sind ihre physikalischen, mechanischen, chemischen und biologischen Eigenschaften zu berücksichtigen.

4.2. **Besondere Anforderungen an Gentherapeutika**

Bei der Festlegung von Art und Umfang der nichtklinischen Studien, die zur Bestimmung des angemessenen Umfangs nichtklinischer Unbedenklichkeitsdaten erforderlich sind, sind Wirkungsweise und Art des Gentherapeutikums zu berücksichtigen.

4.2.1. *Pharmakologie*

a) Es sind In-vitro- und In-vivo-Studien zu Wirkungen im Zusammenhang mit dem vorgeschlagenen therapeutischen Zweck (d. h. Pharmakodynamik-Studien zum Nachweis des Wirkprinzips („proof of concept")) vorzulegen, bei denen eigens darauf abgestellte Modelle und relevante Tierarten verwendet werden, mit denen sich zeigen lässt, dass die Nukleinsäuresequenz das beabsichtigte Ziel (Zielorgan oder -zellen) erreicht und ihre bezweckte Funktion (Grad der Expression und funktionale Aktivität) erfüllt. Die Funktionsdauer der Nukleinsäuresequenz und das vorgeschlagene Dosierungsschema in den klinischen Studien sind anzugeben.

b) Zielselektivität: Soll ein Gentherapeutikum eine selektive oder auf das Ziel begrenzte Funktion erfüllen, sind Studien vorzulegen, die die Spezifizität und Dauer von Funktion und Aktivität in den Zielzellen und -geweben bestätigen.

([16]) ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1.
([17]) ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17.
([18]) ABl. L 105 vom 26.4.2003, S. 18.

4.2.2. *Pharmakokinetik*

a) Studien zur Biodistribution müssen Untersuchungen von Persistenz, Clearance und Mobilisierung umfassen. In den Biodistributionsstudien ist zudem auf die Gefahr eines Gentransfers in die Keimbahn einzugehen.

b) Im Rahmen der Umweltrisikobewertung sind Untersuchungen zur Ausscheidung und zur Gefahr der Übertragung auf Dritte vorzulegen, andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Die Toxizität des fertigen Gentherapeutikums ist zu bewerten. Zusätzlich sind je nach Art des Arzneimittels Wirkstoffe und Hilfsstoffe getrennt zu testen, und die In-vivo-Wirkung von nicht für die physiologische Funktion bestimmten, aber von der Nukleinsäuresequenz kodierten Produkten ist zu bewerten.

b) Studien zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung können mit Studien zur pharmakologischen und pharmakokinetischen Unbedenklichkeit, beispielsweise zur Persistenz, kombiniert werden.

c) Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sind vorzulegen, wenn eine mehrfache Verabreichung an Menschen beabsichtigt ist. Die Art der Verabreichung und der Verabreichungsplan sind eng an der geplanten klinischen Dosierung auszurichten. In den Fällen, in denen eine Einzeldosis zu einer anhaltenden Funktion der Nukleinsäuresequenz im Menschen führen kann, sind Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung in Erwägung zu ziehen. Diese Studien können länger angelegt sein als standardmäßige Toxizitätsstudien, je nachdem, wie lange das Gentherapeutikum persistiert und mit welchen potenziellen Risiken gerechnet wird. Die Dauer ist zu begründen.

d) Die Genotoxizität ist zu untersuchen. Standardmäßige Studien zur Genotoxizität sind allerdings nur dann durchzuführen, wenn sie erforderlich sind, um eine bestimmte Verunreinigung oder einen Bestandteil des Übertragungssystems zu prüfen.

e) Die Karzinogenität ist zu untersuchen. Standardmäßige lebenslange Studien zur Karzinogenität an Nagetieren sind nicht vorgeschrieben. Je nach Art des Arzneimittels ist jedoch das tumorigene Potenzial in relevanten In-vivo-/In-vitro-Modellen zu bewerten.

f) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität: Studien zur Wirkung auf die Fruchtbarkeit und die allgemeine Fortpflanzungsfunktion sind vorzulegen. Studien zur embryonalen und fötalen sowie zur perinatalen Toxizität und Studien zur Übertragung in die Keimbahn sind ebenso vorzulegen; andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

g) *Zusätzliche Toxizitätsstudien*

— Studien zur Integration: Studien zur Integration sind für jedes Gentherapeutikum vorzulegen, es sei denn, ihr Fehlen ist wissenschaftlich begründet, z. B. weil die Nukleinsäuresequenzen nicht in den Zellkern eindringen. Für Gentherapeutika, bei denen man nicht davon ausgeht, dass sie zur Integration befähigt sind, sind dennoch Studien zur Integration durchzuführen, wenn die Daten zur Biodistribution auf die Gefahr einer Übertragung in die Keimbahn hindeuten.

— Immunogenität und Immunotoxizität: Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.

4.3. **Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte**

4.3.1. *Pharmakologie*

a) Die primären pharmakologischen Studien müssen sich für den Nachweis des Wirkprinzips eignen. Die Wechselwirkung der zellbasierten Arzneimittel mit dem umgebenden Gewebe ist zu untersuchen.

b) Es ist zu ermitteln, welche Arzneimittelmenge benötigt wird, um die gewünschte Wirkung/die wirksame Dosis zu erreichen, und welche Dosierungshäufigkeit je nach Art des Arzneimittels erforderlich ist.

c) Sekundäre pharmakologische Studien sind zu berücksichtigen, um potenzielle physiologische Wirkungen zu beurteilen, die nicht mit der erwünschten therapeutischen Wirkung des somatischen Zelltherapeutikums, des biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukts oder der Zusatzstoffe zusammenhängen, da biologisch aktive Moleküle zusätzlich zu dem (den) betreffenden Protein(en) gebildet werden können oder das (die) betreffende(n) Protein(e) an unerwünschten Zielorten wirken kann (können).

4.3.2. *Pharmakokinetik*

a) Konventionelle pharmakokinetische Studien zu Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung sind nicht vorgeschrieben. Allerdings sind je nach Art des Arzneimittels Parameter wie Lebensfähigkeit, Lebensdauer, Verteilung, Wachstum, Differenzierung und Migration zu untersuchen; andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

b) Bei somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten, die systemisch aktive Biomoleküle erzeugen, ist die Verteilung, Dauer und Menge der Expression dieser Moleküle zu untersuchen.

4.3.3. *Toxikologie*

a) Die Toxizität des Fertigarzneimittels ist zu bewerten. Einzelversuche mit dem (den) Wirkstoff(en), den Hilfsstoffen, den Zusatzstoffen und sämtlichen prozessbedingten Verunreinigungen sind zu berücksichtigen.

b) Die Beobachtungsdauer kann jene von standardmäßigen Toxizitätsstudien übersteigen, und die voraussichtliche Lebensdauer des Arzneimittels ist ebenso zu berücksichtigen wie sein pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil. Die Dauer ist zu begründen.

c) Konventionelle Karzinogenitäts- und Genotoxizitätsstudien sind nicht erforderlich, mit Ausnahme von Studien zur Tumorigenität des Arzneimittels.

d) Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.

e) Bei zellbasierten Arzneimitteln, die Tierzellen enthalten, ist auf die damit verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken wie die Übertragung xenogener Erreger auf den Menschen einzugehen.

5. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 5

5.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

5.1.1. Die besonderen Anforderungen in diesem Abschnitt von Teil IV gelten zusätzlich zu den Anforderungen, die in Teil I Modul 5 dieses Anhangs dargelegt sind.

5.1.2. Bedarf es zur klinischen Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien einer besonderen Begleittherapie und sind damit chirurgische Eingriffe verbunden, ist das gesamte Therapieverfahren zu untersuchen und zu beschreiben. Es sind Informationen über die Standardisierung und Optimierung dieser Verfahren während der klinischen Entwicklung vorzulegen.

Falls Medizinprodukte, die während der chirurgischen Eingriffe zur Anwendung, Implantation oder Verabreichung des Arzneimittels für neuartige Therapien verwendet werden, Folgen für die Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels haben können, sind Informationen über diese Medizinprodukte vorzulegen.

Die speziellen Fachkenntnisse für die Anwendung, Implantation, Verabreichung oder Nachsorge sind festzulegen. Falls erforderlich ist ein Programm für die Schulung von Fachkräften des Gesundheitswesens in Verwendung, Anwendung, Implantation oder Verabreichung dieser Arzneimittel vorzulegen.

5.1.3. Da sich das Herstellungsverfahren von Arzneimitteln für neuartige Therapien aufgrund ihrer Natur während der klinischen Entwicklung verändern kann, können zusätzliche Studien zum Nachweis der Vergleichbarkeit erforderlich sein.

5.1.4. Im Laufe der klinischen Entwicklung ist auch auf Risiken einzugehen, die durch potenzielle Krankheitserreger oder die Verwendung von Material tierischer Herkunft bedingt sind, sowie auf die Maßnahmen, die zur Beherrschung dieser Risiken ergriffen werden.

5.1.5. Die gewählte Dosierung und der Verwendungsplan sind in Dosisfindungsstudien festzulegen.

5.1.6. Die Wirksamkeit ist im Hinblick auf den angegebenen Verwendungszweck durch relevante Ergebnisse klinischer Studien zu belegen, in denen klinisch aussagekräftige Endpunkte für den Verwendungszweck eingesetzt wurden. Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen kann der Nachweis der Langzeitwirksamkeit erforderlich sein. Die Strategie zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit ist darzustellen.

5.1.7. In den Risikomanagementplan ist eine Strategie für die Langzeitbeobachtung von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit aufzunehmen.

5.1.8. Bei kombinierten Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsstudien für das kombinierte Arzneimittel als Ganzes zu konzipieren und an diesem durchzuführen.

5.2. **Besondere Anforderungen an Gentherapeutika**

5.2.1. *Studien zur Pharmakokinetik am Menschen*

Die Studien zur Pharmakokinetik am Menschen müssen Folgendes beinhalten:

a) Studien zur Ausscheidung des Gentherapeutikums;

b) Studien zur Biodistribution;

c) pharmakokinetische Studien über das Arzneimittel und die durch Genexpression entstandenen wirksamen Anteile (z. B. exprimierte Proteine oder Genomsignaturen).

5.2.2. *Studien zur Pharmakodynamik am Menschen*

In Studien zur Pharmakodynamik am Menschen sind die Expression und die Funktion der Nukleinsäuresequenz nach Verabreichung des Gentherapeutikums zu untersuchen.

5.2.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

In Unbedenklichkeitsstudien ist Folgendes zu untersuchen:

a) Entstehen eines replikationskompetenten Vektors,

b) Entstehen neuer Stämme,

c) Austausch bestehender Genomsequenzen („Reassortment“),

d) neoplastische Vermehrung aufgrund von Insertionsmutagenese.

5.3. **Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika**

5.3.1. *Somatische Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion bestimmter aktiver Biomoleküle beruht*

Bei somatischen Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion eines oder mehrerer bestimmter aktiver Biomoleküle beruht, ist das pharmakokinetische Profil (insbesondere die Verteilung, Dauer und Menge der Expression) dieser Moleküle, sofern möglich, zu untersuchen.

5.3.2. *Biodistribution, Persistenz und dauerhaftes Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika*

Die Biodistribution, Persistenz und das dauerhafte Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika sind in der klinischen Entwicklung zu untersuchen.

5.3.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

In Unbedenklichkeitsstudien ist Folgendes zu untersuchen:

a) Verteilung und Anwachsen nach Verabreichung,

b) ektopisches Anwachsen,

c) onkogene Transformation und Beständigkeit der Zell-/Gewebelinie.

5.4. **Besondere Anforderungen an biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte**

5.4.1. *Studien zur Pharmakokinetik*

Sind konventionelle Pharmakokinetikstudien für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte nicht relevant, sind in der klinischen Entwicklung die Biodistribution, die Persistenz und der Abbau der Bestandteile der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu untersuchen.

5.4.2. *Studien zur Pharmakodynamik*

Die Pharmakodynamikstudien sind im Hinblick auf die Besonderheiten der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu konzipieren und auszugestalten. Der Nachweis des Wirkprinzips und der Kinetik des Arzneimittels zur Erzielung der bezweckten Regeneration, Wiederherstellung oder Ersetzung ist zu erbringen. Dabei sind geeignete pharmakodynamische Marker zu berücksichtigen, die sich auf Verwendungszweck und Struktur beziehen.

5.4.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

Es gilt Abschnitt 5.3.3.

Anhang III

QUALIFIKATIONEN EINER SACHKUNDIGEN PERSON

1. Die sachkundige Person muss einen Universitätsabschluss in einem oder mehreren der nachstehenden wissenschaftlichen Fachgebiete haben: Pharmazie, Medizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie, Biologie.

2. Die sachkundige Person muss mindestens zwei Jahre lang in Vollzeit praktische Erfahrung in einem oder mehreren Unternehmen mit Herstellungserlaubnis erworben haben und ausreichende Kenntnisse in den Bereichen Herstellung, Prüfung, Lieferketten, Gute Herstellungspraxis und pharmazeutische Qualitätssysteme sowie Regulierungsverfahren und Inhalt des Dossiers erlangt haben, um die Qualität von Arzneimitteln zu gewährleisten.

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

   Die Mindestdauer des akademischen Ausbildungsgangs kann jedoch 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 zwei 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 2 erfüllt, sofern die Diplome, Zeugnisse oder sonstigen Nachweise über die beiden Ausbildungsgänge von diesem Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannt werden.

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

   a) Experimentelle Physik,

   b) Allgemeine und anorganische Chemie,

   c) Organische Chemie,

   d) Analytische Chemie,

   e) Pharmazeutische Chemie, einschließlich Arzneimittelanalyse,

   f) Allgemeine und angewandte (medizinische) Biochemie,

   g) Physiologie,

   h) Mikrobiologie,

   i) Pharmakologie,

   j) Pharmazeutische Technologie,

   k) Toxikologie,

   l) Pharmazeutische Biologie (Lehre von der Zusammensetzung und den Wirkungen von natürlichen Wirkstoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs).

   Der Unterricht in diesen Fächern muss so ausgewogen sein, dass er dem Betreffenden die Erfüllung der Verpflichtungen nach Artikel 153 ermöglicht.

   Falls bei bestimmten Diplomen, Zeugnissen oder sonstigen Nachweisen nach Unterabsatz 1 die in diesem Absatz genannten Kriterien nicht eingehalten werden, müssen die zuständigen Stellen des Mitgliedstaats sich vergewissern, dass der Betreffende in den jeweiligen Fächern ausreichende Kenntnisse nachgewiesen hat.

4. Die sachkundige Person muss mindestens zwei Jahre in einem oder mehreren Unternehmen oder einer oder mehreren Einrichtungen ohne Erwerbszweck, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen sein.

5. Eine Person, die in einem Mitgliedstaat bei Beginn der Anwendung der Zweiten Richtlinie 75/319/EWG des Rates ([1]) die Tätigkeit der in Artikel 152 genannten Person ausübt, ohne den Bestimmungen dieses Anhangs zu entsprechen, ist befugt, diese Tätigkeit in der Union weiter auszuüben.

6. Die Inhaber eines Diploms, Zeugnisses oder sonstigen Nachweises über einen akademischen oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang in einem wissenschaftlichen Fachgebiet, das sie zur Ausübung der Tätigkeiten der in Artikel 48 genannten Person gemäß den Rechtsvorschriften dieses Mitgliedstaates befähigt, können, wenn sie ihre Ausbildung vor dem 21. Mai 1975 begonnen haben, die Befähigung erlangen, in diesem Mitgliedstaat die Aufgaben der in Artikel 152 genannten Person wahrzunehmen, sofern sie nach Bekanntgabe dieser Richtlinie vor dem 21. Mai 1985 bereits mindestens zwei Jahre lang in einem oder mehreren Unternehmen oder einer oder mehreren Einrichtungen ohne Erwerbszweck, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, unter unmittelbarer Aufsicht einer in Artikel 152 genannten Person eine überwachende Tätigkeit bei der Herstellung ausgeübt haben und auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse der Wirkstoffe sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen sind.

([1]) Zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13). Die Richtlinie ist nicht mehr in Kraft.

Anhang IV

ANGABEN AUF DER KENNZEICHNUNG

Die äußere Umhüllung oder – sofern nicht vorhanden – die Primärverpackung jedes Arzneimittels muss die nachstehenden Angaben aufweisen:

a) Name des Arzneimittels, einschließlich in Brailleschrift, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform, und gegebenenfalls den Hinweis, ob es zur Anwendung für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist; enthält das Arzneimittel bis zu drei Wirkstoffe, muss der internationale Freiname (INN) aufgeführt werden***, sofern er nicht bereits Teil des Arzneimittelnamens ist,*** oder, falls dieser nicht existiert, der gebräuchliche Name; **[Abänd. 332]**

b) qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen nach Dosierungseinheit oder je nach Form der Verabreichung für ein bestimmtes Volumen oder Gewicht unter Verwendung der gebräuchlichen Bezeichnungen;

c) pharmazeutische Form und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten;

d) ein Verzeichnis der Hilfsstoffe mit bekannter Wirkungsweise, die in den nach Artikel 68 veröffentlichten ausführlichen Angaben vorgesehen sind;

e) Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung. Es ist Raum für die Angabe der verschriebenen Dosierung vorzusehen;

f) besondere Warnhinweise, wonach das Arzneimittel außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufzubewahren ist;

g) besondere Warnhinweise, wenn diese bei dem betreffenden Arzneimittel geboten sind;

ga) bei antimikrobiellen Mitteln einen Warnhinweis, dass die unsachgemäße Verwendung und unkontrollierte Entsorgung des Arzneimittels zur Entstehung antimikrobieller Resistenzen beiträgt. **[Abänd. 333]**

h) unverschlüsseltes Verfalldatum (Monat/Jahr);

i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

j) ~~gegebenenfalls~~ besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls von Arzneimitteln sowie einen Hinweis auf bestehende geeignete Sammelsysteme; **[Abänd. 334]**

k) Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und gegebenenfalls der Name des von ihm benannten Vertreters;

l) Nummer der Zulassung;

m) Nummer der Herstellungscharge;

n) Verwendungszweck bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln;

o) im Fall der in Artikel 67 Absatz 1 genannten Arzneimittel – außer radioaktiven Arzneimitteln – Sicherheitsmerkmale, die es Großhändlern und Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, ermöglichen,

   i) die Echtheit des Arzneimittels zu überprüfen und

   ii) einzelne Packungen zu identifizieren;

   — sowie eine Vorrichtung, die es ermöglicht zu überprüfen, ob die äußere Umhüllung manipuliert worden ist.

Anhang V

INHALT DER FACHINFORMATION

Die Fachinformation muss folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

(1) Name des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform;

(2) Qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und des Hilfsstoffs, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist. Der übliche gebräuchliche Name oder chemische Name wird verwendet;

(3) Darreichungsform;

(4) Klinische Angaben:

a) therapeutische Indikationen,

b) Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und – soweit erforderlich – bei Kindern,

c) Gegenanzeigen,

d) besondere Warn- und Vorsichtshinweise für den Gebrauch und bei immunologischen Arzneimitteln alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die von Personen, die mit immunologischen Arzneimitteln zu tun haben, und von Personen, die diese Arzneimittel Patienten verabreichen, zu treffen sind, sowie alle gegebenenfalls von dem Patienten zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen,

e) medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen,

f) Verwendung bei Schwangerschaft und in der Stillzeit,

g) Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen,

h) unerwünschte Nebenwirkungen,

i) Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel);

(5) Pharmakologische Eigenschaften:

a) pharmakodynamische Eigenschaften,

b) pharmakokinetische Eigenschaften,

c) nichtklinische Sicherheitsdaten;

(6) Pharmazeutische Angaben:

a) Liste der Hilfsstoffe,

b) Hauptinkompatibilitäten,

c) Dauer der Haltbarkeit, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung der Primärverpackung,

d) besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

e) Art und Inhalt des Behältnisses,

f) ~~gegebenenfalls~~ besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von ~~angebrochenen~~ Arzneimitteln oder der davon stammenden Abfallmaterialien ***sowie bestehende spezifische Sammelsysteme***; im Falle antimikrobieller Arzneimittel zusätzlich zu den Vorsichtsmaßnahmen einen Warnhinweis, dass eine unsachgemäße Entsorgung des Arzneimittels zur Entstehung antimikrobieller Resistenzen beiträgt. **[Abänd. 335]**

(7) Zulassungsinhaber;

(8) Zulassungsnummern;

(9) Datum der Erteilung der Erstzulassung oder Verlängerung der Zulassung;

(10) Datum der Überarbeitung des Textes;

(11) für radioaktive Arzneimittel alle zusätzlichen Einzelheiten der internen Strahlungsdosimetrie;

(12) für radioaktive Arzneimittel zusätzliche detaillierte Anweisungen für die ex-temporane Zubereitung und die Qualitätskontrolle für diese Zubereitung und gegebenenfalls Höchstlagerzeit, während der eine Zwischenzubereitung wie ein Eluat oder das gebrauchsfertige radioaktive Arzneimittel seinen vorgesehenen Spezifikationen entspricht.

Für Zulassungen nach den Artikeln 9 bis 12 und für nachfolgende Änderungen müssen die Teile der Fachinformation des Referenzarzneimittels, die sich auf die Indikationen oder Dosierungen beziehen und die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Generikums oder eines Biosimilars noch unter das Patentrecht fallen, nicht enthalten sein.

Anhang VI

INHALT DER PACKUNGSBEILAGE

Die Packungsbeilage muss folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

(1) zur Identifizierung des Arzneimittels:

a) den Namen des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform, und gegebenenfalls den Hinweis, ob es zur Anwendung für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist; der gebräuchliche Name muss aufgeführt werden, wenn das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält und sein Name ein Fantasiename ist;

b) die pharmazeutisch-therapeutische Klasse oder Wirkungsweise in einer für den Patienten leicht verständlichen Form;

(2) die therapeutischen Indikationen;

(2a) einen Abschnitt mit den wichtigsten Informationen, der die Ergebnisse der Beratungen mit Patientenorganisationen widerspiegelt, um sicherzustellen, dass die Packungsbeilage lesbar, klar und benutzerfreundlich ist; **[Abänd. 336]**

(3) eine Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen:

a) Gegenanzeigen,

b) entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung,

c) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (z. B. mit Alkohol, Tabak, Nahrungsmitteln), die die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinträchtigen können,

d) besondere Warnhinweise;

(4) die für eine ordnungsgemäße Verwendung erforderlichen üblichen Anweisungen, insbesondere

a) Dosierung,

b) Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung*~~,~~* ***und gegebenenfalls eine Beschreibung des Mess- oder Verabreichungsgeräts sowie der jeweiligen einzelnen Schritte der Arzneimittelzubereitung und -verabreichung;*** **[Abänd. 337]**

c) Häufigkeit der Verabreichung, erforderlichenfalls mit Angabe des genauen Zeitpunkts, zu dem das Arzneimittel verabreicht werden kann oder muss,

— sowie gegebenenfalls je nach Art des Arzneimittels:

d) Dauer der Behandlung, falls diese begrenzt werden sollte,

e) Maßnahmen für den Fall einer Überdosierung (z. B. Symptome, Erste-Hilfe-Maßnahmen),

f) Maßnahmen für den Fall, dass die Verabreichung einer oder mehrerer Dosen unterlassen wurde,

g) gegebenenfalls Hinweis auf das Risiko, dass das Absetzen des Arzneimittels Entzugserscheinungen auslösen kann;

h) die ausdrückliche Empfehlung, gegebenenfalls den Arzt oder Apotheker zur Klärung der Verwendung des Arzneimittels zu konsultieren;

(5) eine Beschreibung der Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung des Arzneimittels eintreten können, und der gegebenenfalls zu ergreifenden Gegenmaßnahmen;

(6) folgende Verweise:

a) das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum sowie eine Warnung davor, das Arzneimittel nach Überschreiten dieses Datums zu verwenden,

b) gegebenenfalls Hinweis auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

c) gegebenenfalls Warnung vor bestimmten sichtbaren Anzeichen dafür, dass ein Arzneimittel nicht mehr zu verwenden ist,

d) vollständige qualitative Zusammensetzung (Wirkstoffe und Hilfsstoffe) sowie quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen unter Verwendung gebräuchlicher Namen für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

e) Darreichungsform und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

f) Informationen darüber, wo die Packungsbeilage in für Menschen mit Behinderungen zugänglichen Formaten verfügbar ist;

g) Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und gegebenenfalls der Name der von ihm benannten Vertreter in den Mitgliedstaaten;

h) Name und Anschrift des Herstellers;

(7) das Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage;

(8) bei antimikrobiellen Mitteln ein Warnhinweis, dass die unsachgemäße Verwendung und Entsorgung des Arzneimittels zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen beiträgt.

In der in Nummer 3 genannten Aufzählung:

a) ist die besondere Situation bestimmter Verbrauchergruppen zu berücksichtigen (Kinder, schwangere oder stillende Frauen, ältere Menschen, Menschen mit besonderen Erkrankungen und Menschen mit Behinderungen),

b) sind gegebenenfalls die möglichen Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen anzugeben,

c) sind die Hilfsstoffe anzugeben, deren Kenntnis für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wichtig ist und die in den in Artikel 77 genannten ausführlichen Angaben enthalten sind.

Die Packungsbeilage kann auch Informationen über die Bedeutung der Therapieadhärenz und die in Bezug auf die Adhärenz verfügbare Unterstützung im jeweiligen Mitgliedstaat enthalten. **[Abänd. 338]**

Anhang VII

BEREICHE FÜR ANGEPASSTE RAHMEN NACH ARTIKEL 28

Arzneimittel, die Phagen enthalten, in Fällen, in denen das Arzneimittel je nach dem spezifischen klinischen Kontext eine variable Zusammensetzung aufweist.

Anhang VIII

ENTSPRECHUNGSTABELLE

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 2 Absatz 1		Artikel 1 Absätze 1 und 2
Artikel 2 Absatz 2		Artikel 1 Absatz 4
Artikel 2 Absatz 3		Artikel 1 Absatz 3 und Artikel 142 Absatz 1 Satz 2
Artikel 3 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 1 Absatz 5 Buchstaben a, b und c
Artikel 3 Absatz 7		Artikel 2 Absätze 1 und 2
Artikel 4 Absatz 4		Artikel 1 Absatz 10 Buchstabe a
Artikel 110		Artikel 1 Absatz 7
Artikel 4 Absatz 3		Artikel 1 Absatz 9
Artikel 4 Absatz 5		Artikel 1 Absatz 8
Artikel 5 Absatz 1		Artikel 3 Absatz 1
Artikel 5 Absatz 2		Artikel 3 Absatz 2
Artikel 5 Absatz 3		Artikel 3 Absatz 3
Artikel 5 Absatz 4		Artikel 3 Absatz 4
Artikel 6 Absatz 1		Artikel 5
Artikel 6 Absatz 2		Artikel 16 Absatz 1
Artikel 7		Artikel 16 Absatz 2
Artikel 6 Absatz 1		Artikel 5 Absatz 1
Artikel 8 Absatz 3		Artikel 6 Absatz 2 und Anhang I
Artikel 8 Absatz 3 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 6 Absätze 3 und 4
	Artikel 7 und Artikel 8	Artikel 6 Absatz 5
	Artikel 9	Artikel 6 Absatz 6
Artikel 12		Artikel 7
Artikel 10 Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 9 Absatz 1
Artikel 10 Absatz 2 Buchstabe b Satz 3		Artikel 9 Absatz 3 Unterabsatz 2
Artikel 10 Absatz 1 Unterabsatz 3		Artikel 9 Absatz 3
Artikel 10 Absatz 2 Buchstabe b Satz 2		Artikel 9 Absatz 4
Artikel 10 Absatz 3		Artikel 10
Artikel 10 Absatz 4		Artikel 11
Artikel 10a		Artikel 13
Artikel 10c		Artikel 14
Artikel 17 Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 30
Artikel 17 Absatz 1 Unterabsatz 2		Artikel 33 Absätze 1 und 2, Artikel 35
Artikel 17 Absatz 2		Artikel 33 Absatz 3
Artikel 18		Artikel 33 Absatz 4

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 19 Absatz 1		Artikel 29 Absatz 1 Buchstaben a, b und c
	Artikel 23 Absatz 1	Artikel 48 Absätze 1 und 2
	Artikel 23 Absatz 2 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a und b	Artikel 48 Absatz 3
	Artikel 23 Absatz 2 Unterabsatz 2	Artikel 48 Absatz 4
	Artikel 23 Absatz 3 Unterabsatz 2	Artikel 48 Absatz 5
	Artikel 24	Artikel 48 Absatz 6
	Artikel 28 Absatz 1 Unterabsatz 2	Artikel 49 Absatz 1
	Artikel 28 Absatz 2	Artikel 49 Absatz 2
	Artikel 28 Absatz 3 Satz 1	Artikel 49 Absatz 3
	Artikel 29 Unterabsatz 3	Artikel 49 Absatz 4
Artikel 20 Unterabsatz 1		Artikel 8
Artikel 21		Artikel 43
Artikel 21a Unterabsatz 1		Artikel 44 Absatz 1 Buchstaben a bis f
Artikel 21a Unterabsatz 2		Artikel 44 Absatz 2
Artikel 22		Artikel 45 Absätze 1 und 2
Artikel 26 Absatz 1		Artikel 47 Absatz 1 Buchstaben a, b und c
Artikel 26 Absätze 2 und 3		Artikel 47 Absätze 2 und 3
Artikel 6 Absatz 1a		Artikel 56 Absatz 1
Artikel 23a Unterabsatz 1		Artikel 56 Absatz 2
Artikel 8 Absatz 2		Artikel 56 Absatz 6
Artikel 23a Unterabsatz 3		Artikel 56 Absatz 9
Artikel 25		Artikel 61
Artikel 70		Artikel 50
Artikel 71 Absatz 1		Artikel 51 Absatz 1 Buchstaben a bis d
Artikel 71 Absatz 2		Artikel 51 Absatz 3
Artikel 71 Absatz 3		Artikel 51 Absatz 4
Artikel 71 Absätze 4 und 5		Artikel 51 Absätze 5 und 6
Artikel 72		Artikel 52
Artikel 73		Artikel 53
Artikel 74		Artikel 54
Artikel 74a		Artikel 55
Artikel 11 Unterabsatz 1 einleitender Satz		Artikel 62 Absatz 1
Artikel 11 Unterabsatz 2		Artikel 62 Absatz 2
Artikel 11 Unterabsatz 4		Artikel 62 Absatz 3
Artikel 58		Artikel 63 Absatz 1
Artikel 63 Absatz 2 Unterabsatz 1 Satz 1		Artikel 63 Absatz 2

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 58		Artikel 63 Absatz 4
Artikel 59 Absatz 1 Unterabsatz 1 einleitender Satz		Artikel 64 Absatz 1
Artikel 59 Absatz 1 Unterabsatz 3		Artikel 64 Absatz 2
Artikel 59 Absatz 3		Artikel 64 Absatz 3
Artikel 54 einleitender Satz		Artikel 65 Absatz 1
Artikel 54a		Artikel 67
Artikel 66		Artikel 68 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 67		Artikel 68 Absatz 4
Artikel 56		Artikel 70
Artikel 56a		Artikel 71
Artikel 57		Artikel 72
Artikel 62		Artikel 73
Artikel 63 Absatz 1 Unterabsätze 1 und 2		Artikel 74 Absätze 1 und 2
Artikel 63 Absatz 2 Unterabsatz 1 Satz 2		Artikel 74 Absatz 3
Artikel 63 Absatz 3 Satz 2		Artikel 74 Absatz 4
Artikel 63 Absatz 3 Satz 1		Artikel 75 einleitender Satz und Buchstaben a und b
Artikel 61		Artikel 76
Artikel 60		Artikel 78
Artikel 64		Artikel 79
Artikel 65		Artikel 77
Artikel 10 Absatz 5		Artikel 81 Absatz 2 Buchstabe d
Artikel 10 Absatz 6		Artikel 85
Artikel 27		Artikel 37
Artikel 28 Absatz 1		Artikel 34 Absätze 1 und 2, Artikel 36 Absätze 1 und 2
Artikel 28 Absatz 2		Artikel 36 Absätze 5 und 6
Artikel 28 Absatz 3		Artikel 34 Absatz 5
Artikel 28 Absätze 4 und 5		Artikel 34 Absätze 6 und 7, Artikel 36 Absätze 6 und 8
Artikel 29 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 38 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 29 Absatz 4 Satz 1		Artikel 38 Absatz 4
Artikel 29 Absatz 6		Artikel 38 Absatz 5
Artikel 30 Absatz 1		Artikel 39
Artikel 30 Absatz 2		Artikel 40
Artikel 32 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 41 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 32 Absatz 4 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis d		Artikel 41 Absatz 4 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis d

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 32 Absatz 4 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 41 Absatz 4 Unterabsätze 2 und 3
Artikel 32 Absatz 5		Artikel 41 Absatz 5
Artikel 33		Artikel 42
Artikel 81 Unterabsatz 3		Artikel 56 Absatz 3 Unterabsatz 2
	Artikel 33	Artikel 59
	Artikel 35	Artikel 60
Artikel 34		Artikel 42
	Artikel 36 Absatz 1	Artikel 86 Absatz 1
	Artikel 36 Absatz 2	Artikel 86 Absatz 2
	Artikel 36 Absatz 3	Artikel 86 Absatz 3
	Artikel 36 Absatz 5	Artikel 86 Absatz 4
Artikel 22a, Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a und b		Artikel 87 Absatz 1 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a und b
Artikel 22a Unterabsatz 2		Artikel 87 Absatz 1 Unterabsatz 2
Artikel 22a Absätze 2 und 3		Artikel 87 Absätze 2 und 3
Artikel 22b		Artikel 88
Artikel 22c		Artikel 89
Artikel 23 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 90 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 23 Absatz 4 Unterabsatz 1		Artikel 90 Absatz 4 Satz 1
Artikel 23 Absatz 4 Unterabsatz 2		Artikel 90 Absatz 5
Artikel 23b Absatz 1		Artikel 92 Absatz 2
Artikel 23b Absatz 2		Artikel 92 Absatz 3 Sätze 1 und 2
Artikel 23b Absatz 2a		Artikel 92 Absatz 4 einleitender Satz und Buchstaben a und b
Artikel 35		Artikel 93
	Artikel 45 Absatz 1	Artikel 94 Absatz 1
	Artikel 46 Absatz 3	Artikel 94 Absatz 3
	Artikel 46 Absatz 4	Artikel 94 Absatz 4
	Artikel 46 Absatz 5	Artikel 94 Absatz 5
Artikel 31 Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 95 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 1
		Artikel 95 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 2
Artikel 31 Absatz 1 Unterabsätze 2 bis 5		Artikel 95 Absatz 1 Unterabsätze 2 bis 5
Artikel 31 Absätze 2, 3 und 4		Artikel 95 Absätze 2, 3 und 4
Artikel 101		Artikel 96
Artikel 102 Unterabsatz 1 Buchstaben a bis e		Artikel 97 Absatz 1

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 102 Unterabsatz 2		Artikel 97 Absatz 2
Artikel 103		Artikel 98
Artikel 104 Absätze 1 und 2		Artikel 99 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 104 Absatz 3 Unterabsatz 1		Artikel 99 Absatz 4
Artikel 104 Absatz 3 Unterabsatz 2		Artikel 99 Absatz 5
Artikel 104 Absatz 4		Artikel 99 Absatz 6
Artikel 104a		Artikel 100
Artikel 105		Artikel 101
Artikel 106		Artikel 102 Absatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis c sowie Buchstabe e
Artikel 107l		Artikel 103
Artikel 106a		Artikel 104
Artikel 107		Artikel 105 Absätze 1 bis 5
Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 1		Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 1
Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 2		Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 3
Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 2		Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 2
Artikel 107a Absätze 2 bis 6		Artikel 106 Absätze 2 bis 6
Artikel 107b Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 107 Absatz 1 Unterabsatz 1
Artikel 107b Absatz 1 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 107 Absatz 2
Artikel 107b Absätze 2 und 3		Artikel 107 Absätze 3 und 4
Artikel 107c		Artikel 108
Artikel 107d		Artikel 109
Artikel 107e		Artikel 110
Artikel 107f		Artikel 111
Artikel 107g		Artikel 112
Artikel 107h		Artikel 113
Artikel 107i		Artikel 114
Artikel 107j		Artikel 115
Artikel 107k		Artikel 116
Artikel 107m		Artikel 117
Artikel 107n		Artikel 118
Artikel 107o		Artikel 119
Artikel 107p		Artikel 120
Artikel 107q		Artikel 121
Artikel 108		Artikel 122
Artikel 108a		Artikel 123
Artikel 108b		Artikel 124

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 13		Artikel 125
Artikel 14		Artikel 126
Artikel 15		Artikel 127
Artikel 39		Artikel 128
Artikel 68		Artikel 129
Artikel 69		Artikel 130
Artikel 100		Artikel 131
Artikel 124		Artikel 132
Artikel 16 Absätze 1 und 2		Artikel 133
Artikel 16 Absatz 3, Artikel 53, 85, 119		Artikel 133 Absatz 3
Artikel 16a		Artikel 134
Artikel 16b		Artikel 135
Artikel 16c		Artikel 136
Artikel 16d		Artikel 137
Artikel 16e		Artikel 138
Artikel 16f		Artikel 139
Artikel 16g		Artikel 140
Artikel 16h Absatz 1		Artikel 141 Absatz 1
Artikel 16h Absatz 2		Artikel 141 Absatz 2 Unterabsätze 1 und 2
Artikel 16h Absatz 2 Unterabsatz 5		Artikel 141 Absatz 2 Unterabsatz 3
Artikel 16h Absätze 3 und 4		Artikel 141 Absätze 3 und 4
Artikel 40 Absatz 1		Artikel 142 Absatz 1
Artikel 40 Absatz 2 Unterabsatz 1		Artikel 142 Absatz 2
Artikel 40 Absatz 2 Unterabsatz 2		Artikel 142 Absatz 3 einleitender Satz und Buchstabe a
Artikel 40 Absatz 3		Artikel 142 Absatz 4
Artikel 40 Absatz 4		Artikel 142 Absatz 5
Artikel 41 Unterabsatz 1		Artikel 143 Absatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a, b und c
Artikel 41 Unterabsatz 2		Artikel 143 Absatz 2
Artikel 42		Artikel 144 Absatz 1 Unterabsatz 1, Artikel 144 Absätze 2 und 3
Artikel 43		Artikel 144 Absatz 1 Unterabsatz 2
Artikel 44		Artikel 145
Artikel 45		Artikel 146
Artikel 46		Artikel 147 Absätze 1 und 2
Artikel 47a		Artikel 149
Artikel 52b Absatz 1		Artikel 150 Absatz 1
Artikel 118b		Artikel 150 Absatz 2

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 52b Absatz 2		Artikel 150 Absatz 3
Artikel 48 Absätze 1 und 2		Artikel 151 Absätze 1 und 2
Artikel 49 Absatz 1		Artikel 152 Absatz 1
Artikel 51		Artikel 153 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 52		Artikel 154
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 47 Unterabsätze 1 bis 4		Artikel 160
Artikel 47 Unterabsatz 5		Artikel 161
Artikel 127		Artikel 155
Artikel 46a		Artikel 156
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 46b Absätze 1, 2 und 3		Artikel 158 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 46b Absatz 4		Artikel 158 Absatz 4
Artikel 111b		Artikel 159
Artikel 76		Artikel 162
Artikel 77		Artikel 163
Artikel 78		Artikel 165 Absatz 1 Satz 2
Artikel 79		Artikel 164
Artikel 80		Artikel 166 Absätze 1 bis 4
Artikel 81		Artikel 167
Artikel 82		Artikel 168
Artikel 83		Artikel 169
Artikel 85a		Artikel 170
Artikel 85b Absatz 1		Artikel 171 Absatz 1
Artikel 85b Absatz 2 Unterabsätze 1 und 3		Artikel 171 Absatz 2
Artikel 85b Absätze 3 und 4		Artikel 171 Absätze 3 und 4
Artikel 85c Absätze 1 und 2		Artikel 172 Absätze 1 und 2
Artikel 85c Absatz 6		Artikel 172 Absatz 3
Artikel 85c Absatz 3		Artikel 173 Absätze 1 und 2
Artikel 85c Absatz 4		Artikel 174 Absatz 1
Artikel 85c Absatz 5		Artikel 174 Absatz 2
Artikel 85d		Artikel 174 Absatz 3
Artikel 86		Artikel 175
Artikel 87		Artikel 176 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 88		Artikel 177
Artikel 89		Artikel 178
Artikel 90		Artikel 179
Artikel 91		Artikel 180

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 92		Artikel 181
Artikel 93		Artikel 182
Artikel 94		Artikel 183
Artikel 95		Artikel 184
Artikel 96 Absatz 1		Artikel 185 Absatz 1
Artikel 96 Absatz 2		Artikel 185 Absatz 3
Artikel 97		Artikel 186
Artikel 98		Artikel 187
Artikel 111 Absatz 1		Artikel 188 Absätze 1, 2 und 6
Artikel 111 Absatz 1a		Artikel 188 Absatz 3 Buchstabe a
Artikel 111 Absatz 1b Unterabsatz 1		Artikel 188 Absatz 3 Buchstabe b
Artikel 111 Absatz 1b Unterabsatz 2 Buchstaben a und b		Artikel 188 Absatz 5 Buchstaben b, d und f
Artikel 111 Absatz 1c		Artikel 188 Absatz 6
Artikel 111 Absatz 1d		Artikel 188 Absatz 5 Buchstabe g
Artikel 111 Absatz 1g		Artikel 188 Absatz 7
Artikel 111 Absatz 1h		Artikel 188 Absatz 8
Artikel 111 Absatz 3 Unterabsatz 1		Artikel 188 Absatz 9
Artikel 111 Absatz 3 Unterabsatz 2		Artikel 188 Absatz 10
Artikel 111 Absatz 3 Unterabsatz 3		Artikel 188 Absatz 11
Artikel 111 Absatz 4		Artikel 188 Absatz 12
Artikel 111 Absatz 5 Unterabsatz 1		Artikel 188 Absatz 13
Artikel 111 Absatz 6		Artikel 188 Absatz 15
Artikel 111 Absatz 7		Artikel 188 Absatz 16
Artikel 111 Absatz 8		Artikel 188 Absatz 17
Artikel 111a Unterabsatz 1		Artikel 190 Absatz 1
Artikel 111a Unterabsatz 2		Artikel 190 Absatz 2
Artikel 112		Artikel 191
Artikel 113		Artikel 192
Artikel 114		Artikel 193
Artikel 115		Artikel 194
Artikel 116 Unterabsatz 1		Artikel 195 Absatz 1
Artikel 116 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 195 Absätze 3 und 4
Artikel 118 Absatz 1		Artikel 195 Absatz 5
Artikel 117 Absatz 1		Artikel 196 Absatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis e
Artikel 117 Absätze 2 und 3		Artikel 196 Absätze 2 und 3
Artikel 117a Absätze 1 bis 3		Artikel 197
Artikel 118 Absatz 2		Artikel 198

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 126		Artikel 199
Artikel 118a		Artikel 206
Artikel 118 Buchstabe c		Artikel 201 Absatz 2
Artikel 122		Artikel 202
Artikel 123		Artikel 203
Artikel 125		Artikel 204
Artikel 126a Absätze 1 bis 4		Artikel 205
Artikel 126b		Artikel 208
Artikel 127b		Artikel 207
Artikel 5a		Artikel 209 Absatz 1
Artikel 8 Absätze 2a und 2b Unterabsatz 1		Artikel 209 Absatz 2 Unterabsatz 1
Artikel 8 Absatz 2b Unterabsatz 2		Artikel 209 Absatz 2 Unterabsatz 2
Artikel 18a Absätze 1 und 2		Artikel 209 Absätze 3 und 4
Artikel 20 Unterabsatz 2		Artikel 209 Absatz 5
Artikel 40 Absatz 1a Unterabsatz 1		Artikel 209 Absatz 6
Artikel 40 Absatz 3a		Artikel 209 Absatz 7
Artikel 48 Absatz 3		Artikel 209 Absatz 8
Artikel 104 Absatz 3 Unterabsatz 3		Artikel 209 Absatz 9
Artikel 127d Absatz 1		Artikel 209 Absatz 10
Artikel 111c		Artikel 210
Artikel 8 Absatz 2b		Artikel 211 Absatz 1
Artikel 20 Unterabsatz 2		Artikel 211 Absatz 2
Artikel 40 Absatz 1a		Artikel 211 Absatz 3
Artikel 40 Absatz 3a		Artikel 211 Absatz 4
Artikel 126c		Artikel 211 Absatz 5
Artikel 127d		Artikel 211 Absatz 9
Artikel 127c		Artikel 212
Artikel 120		Artikel 213
Artikel 121 Absatz 1		Artikel 214 Absatz 1
Artikel 121 Absatz 2 Unterabsatz 1		Artikel 214 Absatz 2
Artikel 121 Absatz 3 Unterabsatz 1		Artikel 214 Absatz 3
Artikel 121 Absatz 4		Artikel 214 Absatz 4
Artikel 121a		Artikel 215
Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben a bis c		Anhang I Nummern 1, 2 und 3
Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d bis i		Anhang I Nummern 6 bis 12
Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben ia bis m		Anhang I Nummern 14 bis 20
Artikel 9		Anhang I Nummer 22
Anhang I		Anhang II
Artikel 49 Absatz 2		Anhang IV Nummer 1

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 49 Absatz 2		Anhang IV Nummer 4
Artikel 49 Absatz 3 Unterabsatz 1		Anhang IV Nummer 5
Artikel 50 Absatz 1		Anhang IV Nummer 6
Artikel 50 Absatz 2 Unterabsatz 1		Anhang IV Nummer 7
Artikel 54		Artikel 65 Anhang V
Artikel 11		Anhang VI
Artikel 59		Anhang VII Nummern 1 bis 7