Dieses Dokument ist lediglich eine Dokumentationsquelle, für deren Richtigkeit die Organe der Gemeinschaften keine Gewähr übernehmen

►B 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)

Geändert durch:

		Amtsblatt		
		Nr.	Seite	Datum
►M1	Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Richtlinie 2008/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. März 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Richtlinie 2009/53/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14. September 2009	L 242	3	15.9.2009

Berichtigt durch:

►C1 Berichtigung, ABl. L 302 vom 20.11.2003, S. 40 (2001/83/EG)

►C2 Berichtigung, ABl. L 87 vom 31.3.2009, S. 174 (1394/2007)

▼B

RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 6. November 2001

zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

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

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses ([1]),

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags ([2]),

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel ([3]); die Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten ([4]); die zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten ([5]); die Richtlinie 89/342/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende Arzneimittel ([6]); die Richtlinie 89/343/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für radioaktive Arzneimittel ([7]); die Richtlinie 89/381/EWG des Rates vom 14. Juni 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten und zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma ([8]); die Richtlinie 92/25/EWG des Rates vom 31. März 1992 über den Großhandelsvertrieb von Humanarzneimitteln ([9]); die Richtlinie 92/26/EWG des Rates vom 31. März 1992 zur Einstufung bei der Abgabe von Humanarzneimitteln ([10]); die Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln ([11]); die Richtlinie 92/28/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Werbung für Humanarzneimittel ([12]) und die Richtlinie 92/73/EWG des Rates

([1]) ABl. C 368 vom 20.12.1999, S. 3.
([2]) Stellungnahme des Europäischen Parlaments vom 3. Juli 2001 (noch nicht im Amtsblatt veröffentlicht) und Beschluss des Rates vom 27. September 2001.
([3]) ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369/65. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).
([4]) ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/83/EG der Kommission (ABl. L 243 vom 15.9.1999, S. 9).
([5]) ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/38/EG der Kommission (ABl. L 139 vom 10.6.2000, S. 28).
([6]) ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 14.
([7]) ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 16.
([8]) ABl. L 181 vom 28.6.1989, S. 44.
([9]) ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 1.
([10]) ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 5.
([11]) ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 8.
([12]) ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 13.

▼B

vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel ([1]) sind mehrfach in wesentlichen Punkten geändert worden. Aus Gründen der Übersicht und der Klarheit empfiehlt es sich daher, die genannten Richtlinien zu kodifizieren und zu einem einzigen Text zusammenzufassen.

(2) Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung, des Vertriebs oder der Verwendung von Arzneimitteln müssen in erster Linie einen wirksamen Schutz der öffentlichen Gesundheit gewährleisten.

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

(4) Die Unterschiede zwischen einigen einzelstaatlichen Vorschriften, namentlich zwischen den Vorschriften über Arzneimittel — mit Ausnahme solcher Stoffe und Stoffzusammensetzungen, die Lebensmittel, Futtermittel oder Körperpflegemittel sind —, behindern den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft und wirken sich somit unmittelbar auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus.

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

(6) Um noch bestehende Unterschiede zu verringern, müssen einerseits Regeln für die Kontrolle der Arzneimittel aufgestellt und andererseits die Aufgaben bestimmt werden, welche die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zu erfüllen haben, um sich von der Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften zu vergewissern.

(7) Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potenziellen Risiken.

(8) Vorschriften und Nachweise für die Durchführung von Versuchen mit Arzneimitteln, die ein wirksames Mittel für deren Kontrolle und somit für den Schutz der öffentlichen Gesundheit sind, können den Verkehr mit Arzneimitteln erleichtern, sofern darin gemeinsame Regeln für die Durchführung der Versuche, die Form der Angaben und Unterlagen und die Prüfung der Anträge festgelegt werden.

(9) Die Erfahrung hat gezeigt, dass jene Fälle noch genauer bestimmt werden müssen, in denen für die Genehmigung eines Arzneimittels, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht, die Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche und ärztlichen oder klinischen Prüfungen nicht angegeben werden brauchen, wobei darauf zu achten ist, dass innovative Unternehmen nicht benachteiligt werden.

(10) Aus Gründen des Gemeinwohls ist es nicht möglich, Versuche an Menschen oder Tieren ohne zwingende Notwendigkeit durchzuführen.

(11) Die Einführung gleicher Vorschriften und Nachweise durch alle Mitgliedstaaten wird es den zuständigen Behörden ermöglichen,

([1]) ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 8.

▼B

ihre Entscheidungen anhand einheitlich gestalteter Versuche und nach Maßgabe gemeinsamer Kriterien zu treffen, und somit dazu beitragen, unterschiedliche Beurteilungen zu vermeiden.

(12) Mit Ausnahme der Arzneimittel, die dem zentralisierten Gemeinschaftsgenehmigungsverfahren unterliegen, das durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln [1] festgelegt wurde, sollte eine von der zuständigen Behörde in einem Mitgliedstaat erteilte Genehmigung für ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat von den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, sofern keine schwer wiegenden Gründe die Annahme rechtfertigen, dass die Genehmigung des betreffenden Arzneimittels ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte. Im Fall von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten über die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels sollte auf Gemeinschaftsebene eine wissenschaftliche Beurteilung der Angelegenheit vorgenommen werden, die zu einer einheitlichen Entscheidung über den strittigen Punkt führt, die für die betreffenden Mitgliedstaaten bindend ist. Diese Entscheidung sollte in einem raschen Verfahren erlassen werden, das eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten sicherstellt.

(13) Zu diesem Zweck sollte ein Ausschuss für Arzneispezialitäten eingesetzt werden, der der durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 eingesetzten Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln angeschlossen ist.

(14) Diese Richtlinie ist ein wichtiger Schritt auf dem Wege zur Verwirklichung des freien Verkehrs mit Arzneimitteln. Aber aufgrund der insbesondere im Ausschuss für Arzneispezialitäten gesammelten Erfahrungen können sich weitere Maßnahmen als notwendig erweisen, um noch bestehende Hemmnisse für den freien Verkehr zu beseitigen.

(15) Zum besseren Schutz der öffentlichen Gesundheit und zur Vermeidung unnötiger Doppelarbeit bei der Prüfung von Anträgen auf Genehmigung von Arzneimitteln sollten die Mitgliedstaaten systematisch Beurteilungsberichte im Hinblick auf jedes Arzneimittel erstellen, das von ihnen genehmigt wird, und diese Berichte auf Anfrage austauschen. Darüber hinaus sollte es einem Mitgliedstaat möglich sein, die Prüfung eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, das derzeit in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, im Hinblick auf die Anerkennung der Entscheidung, zu der der letztgenannte Mitgliedstaat kommt, auszusetzen.

(16) Nach der Schaffung des Binnenmarktes kann auf spezifische Kontrollen zur Gewährleistung der Qualität von aus Drittländern importierten Arzneimitteln nur verzichtet werden, wenn entsprechende Vorkehrungen durch die Gemeinschaft getroffen wurden, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Kontrollen im Exportland durchgeführt werden.

(17) Es ist notwendig, besondere Bestimmungen für immunologische, homöopathische und radioaktive Arzneimittel sowie für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder menschlichem Blutplasma zu erlassen.

(18) Alle Vorschriften für radioaktive Arzneimittel müssen die Richtlinie 84/466/Euratom des Rates vom 3. September 1984 zur Festlegung der grundlegenden Maßnahmen für den Strahlenschutz bei

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

▼B

ärztlichen Untersuchungen und Behandlungen ([1]) berücksichtigen. Ferner zu berücksichtigen sind die Bestimmungen der Richtlinie 80/836/Euratom des Rates vom 15. Juli 1980 zur Änderung der Richtlinien, mit denen die Grundnormen für den Gesundheitsschutz der Bevölkerung und der Arbeitskräfte gegen die Gefahren ionisierender Strahlungen festgelegt wurden ([2]), die darauf abzielt zu verhüten, dass Arbeitskräfte oder Patienten übermäßigen oder unnötig hohen ionisierenden Strahlungen ausgesetzt sind, und insbesondere deren Artikel 5 Buchstabe c), demzufolge die vorherige Genehmigung für den Zusatz radioaktiver Stoffe bei der Produktion und Herstellung von Arzneimitteln sowie für die Einfuhr solcher Arzneimittel erforderlich ist.

(19) Die Gemeinschaft unterstützt uneingeschränkt die Bemühungen des Europarates zur Förderung der freiwilligen, unentgeltlichen Blut- und Blutplasmaspende, um die Selbstversorgung der gesamten Gemeinschaft mit aus Blut bestehenden Erzeugnissen zu verwirklichen und die Einhaltung ethischer Grundsätze beim Handel mit therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs zu gewährleisten.

(20) Die Vorschriften für die Gewährleistung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der aus menschlichem Blut oder Blutplasma bestehenden Arzneimittel müssen gleichermaßen auf staatliche und private Einrichtungen sowie auf aus Drittländern eingeführtes Blut und Blutplasma Anwendung finden.

(21) Angesichts der Besonderheiten der homöopathischen Arzneimittel, wie etwa ihrer sehr geringen Wirkstoffkonzentration, und der Schwierigkeit der Anwendung der herkömmlichen statistischen Methoden bei klinischen Versuchen erscheint es wünschenswert, ein besonderes vereinfachtes Registrierungsverfahren für solche homöopathischen Arzneimittel vorzusehen, die ohne therapeutische Indikation und in einer Zubereitungsform und einer Dosierung, die kein Risiko für den Patienten darstellen, in Verkehr gebracht werden.

(22) Anthroposophische Arzneimittel, die in einer offiziellen Pharmakopöe beschrieben und nach einem homöopathischen Verfahren zubereitet werden, sind hinsichtlich der Registrierung und der Genehmigung für das Inverkehrbringen homöopathischen Arzneimitteln gleichzustellen.

(23) Es besteht vor allem die Notwendigkeit, den Patienten, die homöopathische Arzneimittel verwenden, einen eindeutigen Hinweis auf deren homöopathischen Charakter und ausreichende Garantien in Bezug auf deren Qualität und Unbedenklichkeit zu geben.

(24) Die Vorschriften betreffend Herstellung, Kontrolle und Inspektion der homöopathischen Arzneimittel müssen harmonisiert werden, um den Handel mit sicheren und hochwertigen Arzneimitteln in der gesamten Gemeinschaft sicherzustellen.

(25) Dagegen sollten bei einem homöopathischen Arzneimittel, das mit therapeutischem Indikationsanspruch oder in einer mit potenziellen Risiken verbundenen Darreichungsform in Verkehr gebracht wird — wobei diese Risiken mit der zu erwartenden therapeutischen Wirksamkeit ins Verhältnis zu setzen wären —, die üblichen Regeln für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln angewendet werden. Vor allem den Mitgliedstaaten mit homöopathischer Tradition muss jedoch die Möglichkeit gelassen werden, besondere Regeln zur Bewertung der Ergebnisse der Versuche zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel anzuwenden, wobei diese der Kommission mitzuteilen sind.

([1]) ABl. L 265 vom 5.10.1984, S. 1. Richtlinie aufgehoben mit Wirkung ab 13. Mai 2000 durch die Richtlinie 97/43/Euratom (ABl. L 180 vom 9.7.1997, S. 22).

([2]) ABl. L 246 vom 17.9.1980, S. 1. Richtlinie geändert durch die Richtlinie 84/467/Euratom (ABl. L 265 vom 5.10.1984, S. 4). Richtlinie aufgehoben mit Wirkung ab 13. Mai 2000 durch die Richtlinie 96/29/Euratom (ABl. L 314 vom 4.12.1996, S. 20).

▼B

(26) Um den Verkehr mit Arzneimitteln zu erleichtern und zu verhindern, dass Kontrollen, die in einem Mitgliedstaat erfolgt sind, in einem anderen Mitgliedstaat nochmals durchgeführt werden, müssen Mindestanforderungen in Bezug auf die Herstellung und die Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern sowie die Gewährung von Herstellungs- und Einfuhrerlaubnissen festgelegt werden.

(27) Die Überwachung und Kontrolle der Herstellung von Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten muss durch Personen erfolgen, die bestimmte Mindestqualifikationen besitzen.

(28) Bevor die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines immunologischen oder aus Blut oder aus Blutplasma hergestellten Arzneimittels erteilt werden kann, muss der Hersteller nachweisen, dass er fähig ist, eine dauerhafte Chargenkonsistenz zu erzielen. Was die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellten Arzneimittel betrifft, muss er außerdem nachweisen, dass — soweit dies aufgrund des Standes der Technik möglich ist — keine spezifischen Viren vorhanden sind.

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

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

(31) Im Übrigen ist aufgrund der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 für bestimmte Arzneimittel eine Genehmigung der Gemeinschaft für das Inverkehrbringen erforderlich. In diesem Zusammenhang muss daher für die Abgabe der Arzneimittel, deren Inverkehrbringen einer gemeinschaftlichen Genehmigung unterliegt, eine Einstufung festgelegt werden. Dies bedeutet, dass Kriterien erstellt werden müssen, auf deren Grundlage die Gemeinschaft ihre Beschlüsse fasst.

(32) Daher müssen zunächst die grundlegenden Prinzipien harmonisiert werden, die für die Einstufung bei der Abgabe von Arzneimitteln in der Gemeinschaft oder in dem betreffenden Mitgliedstaat anwendbar sind. Man sollte sich dabei von den vom Europarat in diesem Bereich bereits festgelegten Grundsätzen sowie von den durchgeführten Harmonisierungsarbeiten im Rahmen der Vereinten Nationen im Bereich der Suchtmittel und der psychotropen Stoffe leiten lassen.

(33) Die Bestimmungen hinsichtlich der Einstufung bei der Abgabe von Arzneimitteln berühren nicht die Bestimmungen der einzelstaatlichen Systeme der sozialen Sicherheit über die Erstattung bzw. Bezahlung verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

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

(35) Das gesamte Vertriebsnetz im Arzneimittelbereich von der Herstellung bzw. der Einfuhr in die Gemeinschaft bis hin zur Abgabe an die Öffentlichkeit muss einer Kontrolle unterliegen, damit gewährleistet ist, dass Aufbewahrung, Transport und Handhabung unter angemessenen Bedingungen erfolgen. Die zur Erreichung dieses Ziels zu treffenden Maßnahmen werden beträchtlich dazu beitragen, dass mangelhafte Erzeugnisse vom Markt zurückgezogen und Fälschungen wirksam bekämpft werden können.

(36) 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

▼B

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.

(37) Die Genehmigung ist von bestimmten wesentlichen Voraussetzungen abhängig, deren Einhaltung von dem betreffenden Mitgliedstaat zu überprüfen ist. Jeder Mitgliedstaat muss die von den anderen Mitgliedstaaten gewährten Genehmigungen anerkennen.

(38) Einige Mitgliedstaaten erlegen Großhändlern, die Apotheker und zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugte Personen mit Arzneimitteln beliefern, bestimmte gemeinwirtschaftliche Verpflichtungen auf. Es muss den Mitgliedstaaten möglich sein, diese Verpflichtungen den in ihrem Gebiet niedergelassenen Großhändlern aufzuerlegen. Sie müssen 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 Volksgesundheit als gerechtfertigt gelten können und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.

(39) Die Modalitäten der Etikettierung und die Modalitäten, nach denen die Packungsbeilage abzufassen ist, müssen genau festgelegt werden.

(40) Die Bestimmungen über die Unterrichtung der Patienten müssen ein hohes Verbraucherschutzniveau gewährleisten, so dass die Arzneimittel auf der Grundlage vollständiger und verständlicher Informationen ordnungsgemäß angewandt werden können.

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

(42) Die Anwendung der aufgrund der Richtlinie 84/450/EWG des Rates vom 10. September 1984 über irreführende und vergleichende Werbung ([1]) getroffenen Maßnahmen darf durch die vorliegende Richtlinie nicht berührt werden.

(43) Ferner haben alle Mitgliedstaaten spezifische Maßnahmen auf dem Gebiet der Arzneimittelwerbung ergriffen. Diese Maßnahmen sind unterschiedlich, und diese Unterschiede wirken sich auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus, da sich eine in einem Mitgliedstaat verbreitete Werbung auch auf die übrigen Mitgliedstaaten auswirken kann.

(44) Die Richtlinie 89/552/EWG des Rates vom 3. Oktober 1989 zur Koordinierung bestimmter Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Ausübung der Fernsehtätigkeit ([2]) verbietet die Fernsehwerbung für Arzneimittel, die in dem Mitgliedstaat, dessen Hoheitsgewalt der Fernsehveranstalter unterworfen ist, nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich sind. Dieser Grundsatz ist auch auf die übrigen Medien auszudehnen.

(45) Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel, die ohne ärztliche Verschreibung abgegeben werden können, könnte sich auf die öffentliche Gesundheit auswirken, wenn sie übertrieben und unvernünftig ist. Die Werbung muss, wenn sie erlaubt wird, bestimmten Anforderungen genügen, die festgelegt werden müssen.

(46) Ferner ist die Abgabe von Gratismustern zum Zwecke der Verkaufsförderung zu untersagen.

([1]) ABl. L 250 vom 19.9.1984, S. 17. Richtlinie geändert durch die Richtlinie 97/55/EG (ABl. L 290 vom 23.10.1997, S. 18).

([2]) ABl. L 298 vom 17.10.1989, S. 23. Richtlinie geändert durch die Richtlinie 97/36/EG (ABl. L 202 vom 30.7.1997, S. 60).

▼B

(47) Die Arzneimittelwerbung bei Personen, die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigt sind, trägt zu deren Information bei. Diese Werbung ist jedoch strengen Voraussetzungen und einer wirksamen Kontrolle zu unterwerfen, wobei insbesondere den im Rahmen des Europarats durchgeführten Arbeiten Rechnung zu tragen ist.

(48) Die Arzneimittelwerbung muss angemessen und wirksam kontrolliert werden. Die entsprechenden Kontrollmechanismen sollten in Anlehnung an die Richtlinie 84/450/EWG ausgewählt werden.

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

(50) Die zur Verschreibung von Arzneimitteln berechtigten Personen müssen ihre Aufgabe absolut objektiv erfüllen können, ohne direkten oder indirekten finanziellen Anreizen ausgesetzt zu sein.

(51) Gratismuster von Arzneimitteln sollten unter Einhaltung bestimmter einschränkender Bedingungen an die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigten Personen abgegeben werden können, damit sich diese mit neuen Arzneimitteln vertraut machen und Erfahrungen bei deren Anwendung sammeln können.

(52) Die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigten Personen müssen zwar über eine neutrale und objektive Informationsquelle über die auf dem Markt angebotenen Arzneimittel verfügen, es obliegt jedoch den Mitgliedstaaten, die dafür geeigneten Maßnahmen unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen besonderen Lage zu treffen.

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

(54) Wenn die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln dauerhaft sichergestellt werden soll, muss dafür gesorgt werden, dass die Pharmakovigilanzsysteme in der Gemeinschaft permanent an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden.

(55) Änderungen aufgrund einer internationalen Harmonisierung von Begriffsbestimmungen, Terminologie und technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz sind ebenfalls zu berücksichtigen.

(56) Informationen über Nebenwirkungen von in der Gemeinschaft vertriebenen Arzneimitteln sollten häufiger mit Hilfe elektronischer Kommunikationsnetze übermittelt werden, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen.

(57) Die Gemeinschaft hat ein Interesse daran, dass Systeme zur Überwachung von Arzneimitteln, die gemäß dem zentralen Verfahren, und solchen, die gemäß anderen Verfahren zugelassen werden, miteinander vereinbar sind.

(58) Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten bei den von ihnen vertriebenen Arzneimitteln die Verantwortung für eine laufende, auf Verhütung ausgerichtete pharmakologische Überwachung übernehmen.

(59) Die zur Durchführung der vorliegenden Richtlinie erforderlichen Maßnahmen sollten gemäß dem Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse ([1]) erlassen werden.

([1]) ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

▼B

(60) Die Kommission sollte ermächtigt werden, die gebotenen Änderungen im Anhang I zu erlassen, um ihn an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.

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

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

TITEL I

BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Artikel 1

Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet:

▼M4

_____

2. *Arzneimittel:*

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

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.

▼B

3. *Stoffe:*

Alle Stoffe jeglicher Herkunft, und zwar

— menschlicher Herkunft, wie z. B.:

menschliches Blut und daraus gewonnene Erzeugnisse;

— tierischer Herkunft, wie z. B.:

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

— pflanzlicher Herkunft, wie z. B.:

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

— chemischer Herkunft, wie z. B.:

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

4. *Immunologisches Arzneimittel:*

Jedes Arzneimittel bestehend aus Impfstoffen, Toxinen und Seren sowie Allergenen:

a) Impfstoffe, Toxine und Seren, die insbesondere abdecken

i) Wirkstoffe, die verwendet werden, um eine aktive Immunität hervorzurufen, z. B. Cholera-Impfstoff, Tuberkulose-Impfstoff, Poliomyelitis-Impfstoff und Pocken-Impfstoff;

ii) Wirkstoffe, die verwendet werden, um den Immunitätszustand zu diagnostizieren, und die insbesondere folgende

▼B

Stoffe umfassen: Tuberkulin sowie PPD-Tuberkulin, die für den Schicktest und den Dicktest verwendeten Toxine sowie Brucellin;

iii) Wirkstoffe, die verwendet werden, um eine passive Immunität hervorzurufen, z. B. Diphtherie-Antitoxin, Antipocken-Globulin und Antilymphozyten-Globulin.

b) Allergene sind alle Arzneimittel, mit denen eine besondere erworbene Veränderung der Immunreaktion auf eine allergisierende Substanz festgestellt oder hervorgerufen werden soll.

▼M6

4a. *Arzneimittel für neuartige Therapien:*

Arzneimittel gemäß Artikel 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien ([1]).

▼M4

5. *Homöopathische Arzneimittel:*

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 Substanzen hergestellt worden ist, die homöopathische Ursubstanzen genannt werden. Ein homöopathisches Arzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten.

▼B

6. *Radioaktives Arzneimittel:*

Jedes Arzneimittel, das in gebrauchsfertiger Form ein oder mehrere für medizinische Zwecke aufgenommene Radionuklide (radioaktive Isotope) enthält.

7. *Radionuklidgenerator:*

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.

8. ►M4 *Kit* ◄*:*

Jede Zubereitung, die — normalerweise vor ihrer Verabreichung — in den endgültigen radioaktiven Arzneimitteln neu gebildet oder mit Radionukliden verbunden wird.

9. *Radionuklidvorstufe:*

Jedes andere für die Radiomarkierung eines anderen Stoffes vor der Verabreichung hergestellte Radionuklid.

10. *Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma:*

Gewerblich von staatlichen oder privaten Einrichtungen zubereitete Arzneimittel, die sich aus Blutbestandteilen zusammensetzen; zu diesen Arzneimitteln gehören insbesondere Albumin, Gerinnungsfaktoren und Immunglobuline menschlichen Ursprungs.

11. *Nebenwirkung:*

Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

12. *Schwerwiegende Nebenwirkung:*

Eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwer wiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist.

13. *Unerwartete Nebenwirkung:*

([1]) ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121.

▼B

Eine Nebenwirkung, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abweicht.

14. *Regelmäßiger aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln:*

Der Bericht mit den in Artikel 104 genannten Aufzeichnungen.

15. *Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung:*

Eine pharmaepidemiologische Studie oder klinische Prüfung gemäß den Bestimmungen der Zulassung mit dem Ziel, eine Gesundheitsgefahr im Zusammenhang mit einem zugelassenen Arzneimittel festzustellen oder quantitativ zu beschreiben.

16. *Missbrauch eines Arzneimittels:*

Die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge.

17. *Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln:*

Jede Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln 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.

18. *Gemeinwirtschaftliche Verpflichtung:*

Die Verpflichtung der betreffenden Großhändler, ständig ein Sortiment von Arzneimitteln bereitzuhalten, das den Anforderungen eines bestimmten geografischen Gebiets genügt, und die rasche Verfügbarkeit dieser Arzneimittel innerhalb des genannten Gebiets zu gewährleisten.

▼M4

18a. *Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen:*

Die im Allgemeinen als örtlicher Vertreter bezeichnete Person, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen benannt wurde, um ihn in dem entsprechenden Mitgliedstaat zu vertreten.

▼B

19. *Ärztliche Verschreibung:*

Jede Verschreibung von Arzneimitteln eines Angehörigen eines Gesundheitsberufes, der dazu befugt ist.

▼M4

20. *Name des Arzneimittels:*

Der Name, der entweder ein nicht zu Verwechslungen mit dem gebräuchlichen Namen führender Phantasienahme oder ein gebräuchlicher oder wissenschaftlicher Name in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sein kann.

▼B

21. *Gebräuchliche Bezeichnung:*

Die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene international gebräuchliche Bezeichnung bzw. — in Ermangelung dessen — die übliche gebräuchliche Bezeichnung.

22. *Stärke des Arzneimittels:*

Je nach Verabreichungsform der Wirkstoffanteil pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit.

23. *Primärverpackung:*

Das Behältnis oder jede andere Form der Arzneimittelverpackung, die unmittelbar mit dem Arzneimittel in Berührung kommt.

24. *Äußere Umhüllung:*

Die Verpackung, in der die Primärverpackung enthalten ist.

▼B

25. *Etikettierung:*

Auf der äußeren Umhüllung oder der Primärverpackung angebrachte Hinweise.

26. *Packungsbeilage:*

Der dem Arzneimittel beigefügte Beipackzettel für den Verbraucher.

▼M4

27. *Agentur:*

Die durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ([1]) errichtete Europäische Arzneimittel-Agentur.

28. *Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko:*

— jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit;

— jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

28a. *Nutzen-Risiko-Verhältnis:*

Eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der Definition in Nummer 28 erster Gedankenstrich.

▼M3

29. *Traditionelles pflanzliches Arzneimittel:*

Ein pflanzliches Arzneimittel, das die in Artikel 16a Absatz 1 festgelegten Bedingungen erfüllt.

30. *Pflanzliches Arzneimittel:*

Alle Arzneimittel, die als Wirkstoff(e) ausschließlich einen oder mehrere pflanzliche Stoffe oder eine oder mehrere pflanzliche Zubereitungen oder eine oder mehrere solcher pflanzlichen Stoffe in Kombination mit einer oder mehreren solcher pflanzlichen Zubereitungen enthalten.

31. *Pflanzliche Stoffe:*

Alle vorwiegend ganzen, zerkleinerten oder geschnittenen Pflanzen, Pflanzenteile, Algen, Pilze, Flechten in unverarbeitetem Zustand, gewöhnlich in getrockneter Form, aber zuweilen auch frisch. Bestimmte pflanzliche Ausscheidungen, 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.

32. *Pflanzliche Zubereitungen:*

Zubereitungen, die dadurch hergestellt werden, dass pflanzliche Stoffe Behandlungen wie Extraktion, Destillation, Pressung, Fraktionierung, Reinigung, Konzentrierung oder Fermentierung unterzogen werden. Diese umfassen zerriebene oder pulverisierte pflanzliche Stoffe, Tinkturen, Extrakte, ätherische Öle, Presssäfte und verarbeitete Ausscheidungen von Pflanzen.

▼B

TITEL II

ANWENDUNGSGEBIET

▼M4

Artikel 2

(1) Diese Richtlinie gilt für Humanarzneimittel, die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen und die entweder gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt.

(2) In Zweifelsfällen, in denen ein Erzeugnis unter Berücksichtigung aller seiner Eigenschaften sowohl unter die Definition von „Arzneimit-

([1]) ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

▼M4

tel“ als auch unter die Definition eines Erzeugnisses fallen kann, das durch andere gemeinschaftliche Rechtsvorschriften geregelt ist, gilt diese Richtlinie.

(3) Ungeachtet des Absatzes 1 und des Artikels 3 Absatz 4 gilt Titel IV dieser Richtlinie für Arzneimittel, die ausschließlich für die Ausfuhr bestimmt sind, sowie für Zwischenprodukte.

▼B

Artikel 3

Diese Richtlinie gilt nicht für:

1. Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet werden (sog. formula magistralis);

2. In der Apotheke nach Vorschrift einer Pharmakopöe zubereitete Arzneimittel, die für die unmittelbare Abgabe an die Patienten bestimmt sind, die Kunden dieser Apotheke sind (sog. formula officinalis);

▼M4

3. Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, jedoch unbeschadet der Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ([1]);

▼B

4. Zwischenprodukte, die für eine weitere Verarbeitung durch einen autorisierten Hersteller bestimmt sind;

5. Radioaktive Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen, mit Ausnahme von Radionukliden in Form geschlossener Quellen;

▼M4

6. Vollblut, Plasma und Blutzellen menschlichen Ursprungs, mit Ausnahme des Plasmas, bei dessen Herstellung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt.

▼M6

7. Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden.

   Die Herstellung dieser Arzneimittel muss durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats genehmigt werden. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die einzelstaatlichen Rückverfolgbarkeits- und Pharmakovigilanzanforderungen sowie die in diesem Absatz genannten spezifischen Qualitätsnormen denen entsprechen, die auf Gemeinschaftsebene für Arzneimittel für neuartige Therapien gelten, für die eine Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur ([2]) erforderlich ist.

([1]) ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.
([2]) ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1. Geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).

▼B

Artikel 4

(1) Mit dieser Richtlinie wird nicht von den Gemeinschaftsbestimmungen für den Strahlenschutz von Personen, die ärztlichen Untersuchungen oder Behandlungen unterworfen sind, oder von den Gemeinschaftsbestimmungen hinsichtlich der Grundnormen für den Gesundheitsschutz der Bevölkerung und der Arbeitskräfte gegen die Gefahren ionisierender Strahlungen abgewichen.

(2) Diese Richtlinie berührt nicht den Beschluss 86/346/EWG des Rates vom 25. Juni 1986, mit dem das Europäische Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs im Namen der Gemeinschaft angenommen wird ([1]).

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

(4) Diese Richtlinie lässt die Anwendung nationaler Rechtsvorschriften unberührt, die den Verkauf, die Lieferung und den Gebrauch von empfängnisverhütenden oder schwangerschaftsunterbrechenden Arzneimitteln verbieten oder einschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission die betreffenden nationalen Rechtsvorschriften mit.

▼M6

(5) Diese Richtlinie und alle darin genannten Verordnungen berühren nicht die Anwendung einzelstaatlicher Rechtsvorschriften, die aus Gründen, mit denen sich die genannten gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften nicht befasst haben, die Verwendung spezifischer Arten menschlicher oder tierischer Zellen oder den Verkauf, die Lieferung und die Verwendung von Arzneimitteln, die diese Zellen enthalten, aus ihnen bestehen oder aus ihnen hergestellt werden, untersagen oder beschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission die betreffenden nationalen Rechtsvorschriften mit. Die Kommission macht diese Informationen in einem Register öffentlich zugänglich.

▼M4

Artikel 5

(1) Ein Mitgliedstaat kann gemäß den geltenden Rechtsbestimmungen in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie ausnehmen, 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 an einen bestimmten Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind.

(2) Die Mitgliedstaaten können als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von krankheitserregenden Substanzen, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, vorübergehend das Inverkehrbringen eines nicht genehmigten Arzneimittels gestatten.

(3) Unbeschadet des Absatzes 1 erlassen die Mitgliedstaaten Vorschriften, um sicherzustellen, dass Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, Hersteller und Angehörige von Gesundheitsberufen hinsichtlich aller Auswirkungen der Verwendung eines Arzneimittels außerhalb der genehmigten Indikationen oder der Verwendung eines nicht genehmigten Arzneimittels nicht der zivilrechtlichen und verwaltungsrechtlichen Haftung unterliegen, wenn diese Verwendung von einer zuständigen Behörde als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von krankheitserregenden Substanzen, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, empfohlen oder verlangt wird. Diese Bestimmungen gelten un-

([1]) ABl. L 207 vom 30.7.1986, S. 1.

▼M4

abhängig davon, ob eine nationale oder gemeinschaftliche Genehmigung erteilt wurde oder nicht.

(4) Die Haftung für fehlerhafte Produkte gemäß der Richtlinie 85/374/EWG des Rates vom 25. Juli 1985 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Haftung für fehlerhafte Produkte ([1]) wird von Absatz 3 nicht erfasst.

▼B

TITEL III

INVERKERKEHRBRINGEN

KAPITEL 1

Genehmigung für das Inverkehrbringen

Artikel 6

▼M5

(1) ►M6 ►C2 Ein Arzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats nach dieser Richtlinie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat oder wenn eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel ([2]) und der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 erteilt wurde. ◄ ◄

▼M4

Ist für ein Arzneimittel eine Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Unterabsatz 1 erteilt worden, so müssen auch alle weiteren Stärken, Darreichungsformen, Verabreichungswege und Verabreichungsformen sowie alle Änderungen und Erweiterungen gemäß Unterabsatz 1 genehmigt oder in die Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen einbezogen werden. Alle diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden insbesondere für den Zweck der Anwendung des Artikels 10 Absatz 1 als Bestandteil derselben umfassenden Genehmigung für das Inverkehrbringen angesehen.

(1a) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für das Inverkehrbringen des Arzneimittels verantwortlich. Die Bestellung eines Vertreters entbindet den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht von seiner rechtlichen Verantwortung.

▼B

(2) Die in Absatz 1 genannte Genehmigung ist auch für Radionuklidgeneratoren, Radionuklidkits, ►M4 Kits ◄ von radioaktiven Arzneimitteln und industriell zubereitete radioaktive Arzneimittel erforderlich.

Artikel 7

Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für ein radioaktives Arzneimittel dann nicht erforderlich, wenn es zurzeit des Verbrauchs durch eine Person oder eine Institution, die in Übereinstimmung mit nationalem Recht zur Verwendung solcher Arzneimittel befugt ist, nach den Anweisungen des Herstellers in einer zugelassenen Einrichtung des Gesundheitswesens ausschließlich auf der Grundlage genehmigter Radionuklidgeneratoren, ►M4 Kits ◄ oder Radionuklidvorstufen zubereitet wird.

([1]) ABl. L 210 vom 7.8.1985, S. 29. Zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/34/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 141 vom 4.6.1999, S. 20).

([2]) ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1.

▼B

Artikel 8

(1) Für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die nicht auf einem Verfahren basiert, welches durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 eingesetzt wurde, ist ein Antrag bei der zuständigen betroffenen Behörde des Mitgliedstaats zu stellen.

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

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

a) Name oder Firma und Anschrift des Antragstellers und gegebenenfalls des Herstellers;

▼M4

b) Name des Arzneimittels;

c) 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;

ca) Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels. Diese Auswirkungen sind zu prüfen; im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen;

▼B

d) Angaben über die Herstellungsweise;

e) Heilanzeigen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;

f) Dosierung, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und mutmaßliche Dauer der Haltbarkeit;

▼M4

g) Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Arzneimittels, seiner Verabreichung an Patienten und der Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe potenzieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt;

h) Beschreibung der vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden;

i) Ergebnisse von:

— pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Versuchen,

— vorklinischen (toxikologischen und pharmakologischen) Versuchen,

— klinischen Versuchen;

ia) Detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz- und gegebenenfalls des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einführen wird;

ib) Erklärung dahingehend, dass die klinischen Versuche, die außerhalb der Europäischen Union durchgeführt wurden, den ethischen Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG entsprechen;

j) Eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nach Artikel 11, ein Modell der äußeren Umhüllung mit den Angaben des Artikels 54, der Primärverpackung des Arzneimittels mit den Angaben des Artikels 55 sowie die Packungsbeilage gemäß Artikel 59;

▼B

k) Ein Nachweis darüber, dass der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Arzneimittel besitzt;

l) Eine Kopie jeder Genehmigung für das betreffende Arzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat oder in einem Drittland, zusammen mit

▼B

einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag auf Genehmigung nach dieser Richtlinie geprüft wird; Kopien der vom Antragsteller gemäß Artikel 11 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 21 genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Kopien der gemäß Artikel 59 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 61 genehmigten Packungsbeilage; Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Genehmigung, ob in der Gemeinschaft oder in einem Drittland, und die Gründe für diese Entscheidung.

Diese Angaben sind in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen;

▼M4

m) Eine Kopie jeder Ausweisung des Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [1] zusammen mit einer Kopie der entsprechenden Stellungnahme der Agentur;

n) Den Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist, und über die notwendigen Mittel verfügt, um jede Nebenwirkung, deren Auftreten innerhalb der Gemeinschaft oder in einem Drittland vermutet wird, zu melden.

Den Unterlagen und Angaben in Bezug auf die in Unterabsatz 1 Buchstabe i) genannten Ergebnisse der pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Versuche sind detaillierte Zusammenfassungen gemäß Artikel 12 beizufügen.

▼B

Artikel 9

Zusätzlich zu den Anforderungen nach den Artikeln 8 und 10 Absatz 1 hat ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Radionuklidengenerators auch die nachstehenden Angaben und Unterlagen zu enthalten:

— eine allgemeine Beschreibung des Systems sowie eine detaillierte Beschreibung der Bestandteile des Systems, die die Zusammensetzung oder Qualität der Tochternuklidzubereitung beeinflussen können,

— qualitative und quantitative Besonderheiten des Eluats oder Sublimats.

▼M4

Artikel 10

(1) Abweichend von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) und unbeschadet des Rechts über den Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse der vorklinischen und klinischen Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein Generikum eines Referenzarzneimittels handelt, das gemäß Artikel 6 seit mindestens acht Jahren in einem Mitgliedstaat oder in der Gemeinschaft genehmigt ist oder wurde.

Ein Generikum, das gemäß dieser Bestimmung genehmigt wurde, wird erst nach Ablauf von zehn Jahren nach Erteilung der Erstgenehmigung für das Referenzarzneimittel in Verkehr gebracht.

Unterabsatz 1 gilt auch dann, wenn das Referenzarzneimittel nicht in dem Mitgliedstaat genehmigt wurde, in dem der Antrag für das Generikum eingereicht wird. In diesem Fall gibt der Antragsteller im Antrags-

[1] ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1.

▼M4

formular den Namen des Mitgliedstaats an, in dem das Referenzarzneimittel genehmigt ist oder wurde. Auf Ersuchen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Antrag eingereicht wird, übermittelt die zuständige Behörde des anderen Mitgliedstaats binnen eines Monats eine Bestätigung darüber, dass das Referenzarzneimittel genehmigt ist oder wurde, sowie die vollständige Zusammensetzung des Referenzarzneimittels und erforderlichenfalls andere relevante Unterlagen.

Der in Unterabsatz 2 vorgesehene Zeitraum von zehn Jahren wird auf höchstens elf Jahre verlängert, wenn der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb der ersten acht Jahre dieser zehn Jahre die Genehmigung eines oder mehrerer neuer Anwendungsgebiete erwirkt, die bei der wissenschaftlichen Bewertung vor ihrer Genehmigung als von bedeutendem klinischen Nutzen im Vergleich zu den bestehenden Therapien betrachtet werden.

(2) Im Sinne dieses Artikels bedeutet:

a) „Referenzarzneimittel“: ein gemäß Artikel 6 in Übereinstimmung mit Artikel 8 genehmigtes Arzneimittel;

b) „Generikum“: ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. Die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffs gelten als ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich hinsichtlich der Sicherheit und/oder Wirksamkeit. In diesem Fall müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der verschiedenen Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen. Die verschiedenen oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als ein und dieselbe Darreichungsform. Dem Antragsteller können die Bioverfügbarkeitsstudien erlassen werden, wenn er nachweisen kann, dass das Generikum die relevanten Kriterien erfüllt, die in den entsprechenden ausführlichen Leitlinien festgelegt sind.

(3) In den Fällen, in denen das Arzneimittel nicht unter die Definition eines Generikums im Sinne des Absatzes 2 Buchstabe b) fällt oder in denen die Bioäquivalenz nicht durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen werden kann, oder bei einer Änderung des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe, der Anwendungsgebiete, der Stärke, der Darreichungsform oder des Verabreichungsweges gegenüber dem Referenzarzneimittel sind die Ergebnisse der entsprechenden vorklinischen oder klinischen Versuche vorzulegen.

(4) Erfüllt ein biologisches Arzneimittel, das einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich ist, die in der Definition von Generika enthaltenen Bedingungen nicht, weil insbesondere die Rohstoffe oder der Herstellungsprozess des biologischen Arzneimittels sich von dem des biologischen Referenzarzneimittels unterscheiden, so sind die Ergebnisse geeigneter vorklinischer oder klinischer Versuche hinsichtlich dieser Bedingungen vorzulegen. Die Art und Anzahl der vorzulegenden zusätzlichen Daten müssen den relevanten Kriterien des Anhangs I und den diesbezüglichen detaillierten Leitlinien entsprechen. Die Ergebnisse anderer Versuche aus dem Dossier des Referenzarzneimittels sind nicht vorzulegen.

(5) Zusätzlich zu den Bestimmungen des Absatzes 1 wird, wenn es sich um einen Antrag für eine neue Indikation eines bereits gut etablierten Wirkstoffs handelt, eine nicht kumulierbare Ausschließlichkeitsfrist von einem Jahr für die Daten gewährt, sofern bedeutende vorklinische oder klinische Studien im Zusammenhang mit der neuen Indikation durchgeführt wurden.

(6) Die Durchführung der für die Anwendung der Absätze 1, 2, 3 und 4 erforderlichen Studien und Versuche und die sich daraus ergeb-

▼M4

enden praktischen Anforderungen sind als nicht im Widerspruch zu den sich aus Patenten oder aus ergänzenden Schutzzertifikaten für Arzneimittel ergebenden Rechten stehend anzusehen.

Artikel 10a

Abweichend von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) und unbeschadet des Rechts über den Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse der vorklinischen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass die Wirkstoffe des Arzneimittels für mindestens zehn Jahre in der Gemeinschaft allgemein medizinisch verwendet wurden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit gemäß den Bedingungen des Anhangs I aufweisen. In diesem Fall werden die Ergebnisse dieser Versuche durch einschlägige wissenschaftliche Dokumentation ersetzt.

Artikel 10b

Enthalten Arzneimittel Wirkstoffe, die Bestandteil bereits genehmigter Arzneimittel sind, bisher jedoch zu therapeutischen Zwecken noch nicht miteinander kombiniert wurden, so sind die Ergebnisse neuer vorklinischer oder neuer klinischer Versuche zu dieser Kombination gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) vorzulegen, ohne dass zu jedem einzelnen Wirkstoff wissenschaftliche Referenzen angegeben werden müssen.

Artikel 10c

Nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen kann der Inhaber dieser Genehmigung darin einwilligen, dass zur Prüfung nachfolgender Anträge für andere Arzneimittel mit derselben qualitativen und quantitativen Wirkstoffzusammensetzung und derselben Darreichungsform auf die pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Unterlagen zurückgegriffen wird, die in dem Dossier des Arzneimittels enthalten sind.

Artikel 11

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthält folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge:

1. Name des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform;

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und Bestandteilen der Arzneiträgerstoffe, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist. Der übliche gebräuchliche Name oder chemische Name wird verwendet;

3. Darreichungsform;

4. Klinische Angaben:

4.1 Anwendungsgebiete,

4.2 Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und — soweit erforderlich — bei Kindern,

4.3 Gegenanzeigen,

4.4 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,

4.5 medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen,

▼M4

4.6 Verwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit,

4.7 Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen,

4.8 unerwünschte Nebenwirkungen,

4.9 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel);

5. Pharmakologische Eigenschaften:

5.1 pharmakodynamische Eigenschaften,

5.2 pharmakokinetische Eigenschaften,

5.3 vorklinische Sicherheitsdaten;

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Liste der Arzneiträgerstoffe,

6.2 Hauptinkompatibilitäten,

6.3 Dauer der Haltbarkeit, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung der Primärverpackung,

6.4 besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses,

6.6 gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von angebrochenen Arzneimitteln oder der davon stammenden Abfallmaterialien;

7. Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen;

8. Nummer(n) der Genehmigung für das Inverkehrbringen;

9. Datum der Erteilung der Erstgenehmigung oder Verlängerung der Genehmigung;

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 Genehmigungen nach Artikel 10 müssen die Teile der Zusammenfassung der Merkmale des Referenzarzneimittels, die sich auf die Indikationen oder Dosierungen beziehen und die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Generikums noch unter das Patentrecht fielen, nicht enthalten sein.

Artikel 12

(1) Der Antragsteller stellt sicher, dass die in Artikel 8 Absatz 3 letzter Unterabsatz genannten detaillierten Zusammenfassungen vor der Vorlage bei den zuständigen Behörden von Sachverständigen erstellt und unterzeichnet werden, die über die erforderlichen fachlichen oder beruflichen Qualifikationen verfügen, die in einem kurzen Lebenslauf dargestellt werden.

(2) Die Personen, die über die in Absatz 1 genannten fachlichen und beruflichen Qualifikationen verfügen, müssen jede Verwendung wissenschaftlicher bibliografischer Unterlagen nach Artikel 10a gemäß den Bedingungen des Anhangs I begründen.

(3) Die detaillierten Zusammenfassungen sind Teil der Unterlagen, die der Antragsteller den zuständigen Behörden vorlegt.

▼B

KAPITEL 2

Besondere auf homöopathische Arzneimittel anzuwendende Bestimmungen

▼M4

Artikel 13

(1) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Arzneimittel entsprechend den Artikeln 14, 15 und 16 registriert oder genehmigt werden, es sei denn, diese Arzneimittel sind bis zum 31. Dezember 1993 gemäß den nationalen Rechtsvorschriften registriert oder genehmigt worden. Im Fall von Registrierungen gelten Artikel 28 und Artikel 29 Absätze 1 bis 3.

(2) Die Mitgliedstaaten schaffen ein besonderes vereinfachtes Registrierungsverfahren für homöopathische Arzneimittel im Sinne des Artikels 14.

▼B

Artikel 14

(1) Einem besonderen vereinfachten Registrierungsverfahren können nur homöopathische Arzneimittel unterliegen, die alle nachstehend aufgeführten Bedingungen erfüllen:

— orale oder äußerliche Anwendung;

— Fehlen einer besonderen Heilanzeige auf dem Etikett oder in den Informationen zu dem Arzneimittel;

— Verdünnungsgrad, der die Unbedenklichkeit des Arzneimittels garantiert. Vor allem darf das Arzneimittel 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 Letzteres verschreibungspflichtig wird.

▼M7

Sofern dies aus Gründen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gerechtfertigt erscheint, kann die Kommission Unterabsatz 1 dritter Gedankenstrich anpassen. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie wird nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼B

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

(2) Die Kriterien und Verfahrensvorschriften nach Artikel 4 Absatz 4, Artikel 17 Absatz 1 und den Artikeln 22 bis 26, 112, 116 und 125 sind mit Ausnahme des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit auf das Besondere vereinfachte Registrierungsverfahren für homöopathische Arzneimittel entsprechend anwendbar.

▼M4

———————

▼B

Artikel 15

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

— wissenschaftliche oder sonstige in einer Pharmakopöe enthaltene Bezeichnung der homöopathischen Ursubstanz(en) mit Angabe der

▼B

verschiedenen zu registrierenden Anwendungsweisen, Darreichungsformen und Verdünnungen;

▼M4

— Unterlagen, in denen die Gewinnung und die Kontrolle der Ursubstanz(en) beschrieben und deren homöopathische Verwendung anhand entsprechender bibliografischer Unterlagen belegt wird;

▼B

— Unterlagen zur Herstellung und Kontrolle für jede Darreichungsform und Beschreibung der Verdünnung- und Dynamisierungsmethode;

— Herstellungserlaubnis für die betreffenden Arzneimittel;

— Kopie der möglicherweise in anderen Mitgliedstaaten für dieselben Arzneimittel erhaltenen Registrierungen oder Genehmigungen;

▼M4

— eines oder mehrere Modelle der äußeren Verpackung und der Primärverpackung der zu registrierenden Arzneimittel;

▼B

— Angaben zur Haltbarkeit des Arzneimittels.

Artikel 16

(1) Die nicht unter Artikel 14 Absatz 1 fallenden homöopathischen Arzneimittel werden entsprechend ►**M4** Artikel 8 und den Artikeln 10, 10a, 10b, 10c und 11 ◄ genehmigt.

(2) Ein Mitgliedstaat kann in seinem Hoheitsgebiet entsprechend den dortigen Grundsätzen und besonderen Merkmalen der homöopathischen Medizin besondere Vorschriften für die ►**M4** vorklinischen ◄ und klinischen Versuche der homöopathischen Arzneimittel, die nicht den Bestimmungen des Artikels 14 Absatz 1 unterliegen, einführen oder beibehalten.

Macht ein Mitgliedstaat von dieser Möglichkeit Gebrauch, so teilt er der Kommission die geltenden besonderen Vorschriften mit.

(3) Die Bestimmungen des Titels IX finden auf homöopathische Arzneimittel mit Ausnahme der in Artikel 14 Absatz 1 genannten Anwendung.

▼M3

KAPITEL 2a

Besondere auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel anzuwendende Bestimmungen

Artikel 16a

(1) Hiermit wird ein vereinfachtes Registrierungsverfahren (nachfolgend „Registrierung als traditionelles Arzneimittel“ genannt) für pflanzliche Arzneimittel festgelegt, die allen nachstehenden Anforderungen genügen:

a) Ihre Anwendungsgebiete 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, äußerlichen Anwendung und/oder zur Inhalation bestimmt ist.

d) Der für eine traditionelle Verwendung gemäß Artikel 16c Absatz 1 Buchstabe c) festgelegte Zeitraum ist verstrichen.

▼M3

e) Die Angaben über die traditionelle Verwendung des Arzneimittels sind ausreichend; insbesondere ist nachgewiesen, dass das Produkt unter den angegebenen Anwendungsbedingungen unschädlich ist und dass die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit des Arzneimittels aufgrund langjähriger Anwendung und Erfahrung plausibel sind.

(2) Unbeschadet von Artikel 1 Nummer 30 steht das Vorhandensein von Vitaminen oder Mineralstoffen in dem pflanzlichen Arzneimittel einer Registrierung nach Absatz 1 nicht entgegen, sofern deren Unbedenklichkeit ausreichend nachgewiesen wurde und die Wirkung der Vitamine oder Mineralstoffe im Hinblick auf das spezifizierte Anwendungsgebiet bzw. die spezifizierten Anwendungsgebiete die Wirkung der pflanzlichen Wirkstoffe ergänzt.

(3) Erfüllt ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel jedoch nach dem Urteil der zuständigen Behörden die Anforderungen für eine Genehmigung gemäß Artikel 6 oder eine Registrierung gemäß Artikel 14, so ist dieses Kapitel nicht anwendbar.

Artikel 16b

(1) Der Antragsteller und Registrierungsinhaber müssen in der Gemeinschaft 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 16c

(1) Dem Antrag ist Folgendes beizufügen:

a) Angaben und Unterlagen:

i) gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben a) bis h) sowie Buchstaben j) und k),

ii) die Ergebnisse der in Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) zweiter Gedankenstrich genannten pharmazeutischen Versuche,

iii) die Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale ohne die in Artikel 11 Absatz 4 aufgeführten Angaben,

iv) bei Kombinationen gemäß Artikel 1 Nummer 30 oder Artikel 16a Absatz 2 die in Artikel 16a Absatz 1 Buchstabe e) genannten Angaben in Bezug auf die Kombination als solche; sind die einzelnen Wirkstoffe nicht hinreichend bekannt, so sind auch Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen zu machen;

b) Genehmigungen oder Registrierungen, die der Antragsteller in einem anderen Mitgliedstaat oder einem Drittland für das Inverkehrbringen des Arzneimittels erhalten hat, sowie Einzelheiten etwaiger ablehnender Entscheidungen über eine Genehmigung oder Registrierung in der Gemeinschaft oder einem Drittland und die Gründe für diese Entscheidungen;

c) bibliografische Angaben oder Berichte von Sachverständigen, aus denen hervorgeht, dass das betreffende oder ein entsprechendes Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung seit mindestens 30 Jahren, davon mindestens 15 Jahre in der Gemeinschaft, medizinisch verwendet wird. Auf Antrag des Mitgliedstaats, in dem die Registrierung als traditionelles Arzneimittel beantragt worden ist, erarbeitet der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel eine Stellungnahme zu der Frage aus, ob der Nachweis der langjährigen Anwendung des Arzneimittels oder des entsprechenden Arzneimittels ausreicht. Der Mitgliedstaat legt entsprechende Unterlagen zur Begründung seines Antrags vor;

▼M3

d) ein bibliografischer Überblick betreffend die Angaben zur Unbedenklichkeit zusammen mit einem Sachverständigenbericht, und, falls die zuständige Behörde dies zusätzlich verlangt, die zur Beurteilung der Unbedenklichkeit des Arzneimittels notwendigen Angaben.

Anhang I gilt sinngemäß für die unter Buchstabe a) genannten Angaben und Unterlagen.

(2) Ein entsprechendes Produkt im Sinne von Absatz 1 Buchstabe c) hat ungeachtet der verwendeten Hilfsstoffe dieselben Wirkstoffe, denselben oder einen ähnlichen Verwendungszweck, eine äquivalente Stärke und Dosierung und denselben oder ähnlichen Verabreichungsweg, wie das Arzneimittel, für das ein Antrag gestellt wurde.

(3) Die Anforderung des Nachweises der medizinischen Verwendung über einen Zeitraum von 30 Jahren gemäß Absatz 1 Buchstabe c) gilt auch dann als erfüllt, wenn für das Inverkehrbringen des Produkts keine spezielle Genehmigung erteilt wurde. Sie ist ebenfalls erfüllt, wenn die Anzahl oder Menge der Inhaltsstoffe des Arzneimittels während dieses Zeitraums herabgesetzt wurde.

(4) Wenn das Produkt seit weniger als 15 Jahren innerhalb der Gemeinschaft verwendet worden ist, aber ansonsten für die vereinfachte Registrierung in Frage kommt, so verweist der Mitgliedstaat, in dem der Antrag auf Registrierung als pflanzliches Arzneimittel gestellt wurde, die Entscheidung über das Produkt an den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel. Der Mitgliedstaat legt entsprechende Unterlagen zur Begründung seines Antrags vor.

Der Ausschuss prüft, ob die übrigen Kriterien für eine vereinfachte Registrierung gemäß Artikel 16a in vollem Umfang erfüllt sind. Sofern der Ausschuss dies für möglich hält, erstellt er eine gemeinschaftliche Pflanzenmonografie gemäß Artikel 16h Absatz 3, die von dem betreffenden Mitgliedstaat bei seiner endgültigen Entscheidung zu berücksichtigen ist.

Artikel 16d

(1) Unbeschadet des Artikels 16h Absatz 1 gilt Titel III Kapitel 4 sinngemäß für Registrierungen gemäß Artikel 16a, sofern

a) eine gemeinschaftliche Pflanzenmonografie gemäß Artikel 16h Absatz 3 erstellt worden ist oder

b) das pflanzliche Arzneimittel aus pflanzlichen Stoffen, Zubereitungen oder Kombinationen davon besteht, die in der Liste gemäß Artikel 16f aufgeführt sind.

(2) Bei anderen als den in Artikel 16a genannten pflanzlichen Arzneimitteln berücksichtigen die Mitgliedstaaten bei der Beurteilung eines Antrags auf Registrierung als traditionelles Arzneimittel Registrierungen, die andere Mitgliedstaaten nach diesem Kapitel vorgenommen haben.

Artikel 16e

(1) Die Registrierung als traditionelles Arzneimittel ist abzulehnen, wenn der Antrag nicht den Bestimmungen der Artikel 16a, 16b oder 16c entspricht oder wenn zumindest eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) Die qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung entspricht nicht den Angaben.

b) Die Anwendungsgebiete entsprechen nicht den in Artikel 16a festgelegten Bedingungen.

c) Das Produkt könnte unter den normalen Anwendungsbedingungen schädlich sein.

▼M3

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 auf Wunsch jede von ihnen getroffene ablehnende Entscheidung über die Registrierung als traditionelles Arzneimittel und die Gründe hierfür mit.

Artikel 16f

(1) Nach dem in Artikel 121 Absatz 2 genannten Verfahren wird eine Liste pflanzlicher Stoffe, pflanzlicher Zubereitungen und Kombinationen davon zur Verwendung in traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln erstellt. Die Liste muss für jeden pflanzlichen Stoff das Anwendungsgebiet, die spezifizierte Stärke und Dosierung, den Verabreichungsweg und alle anderen für die sichere Anwendung 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 brauchen die in Artikel 16c Absatz 1 Buchstaben b), c) und d) aufgeführten Angaben nicht vorgelegt zu werden. Artikel 16e Absatz 1 Buchstaben c) und d) kommen nicht zur Anwendung.

(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 16c Absatz 1 genannten Angaben und Unterlagen vorgelegt werden.

Artikel 16g

(1) Artikel 3 Absätze 1 und 2, Artikel 4 Absatz 4, Artikel 6 Absatz 1, Artikel 12, Artikel 17 Absatz 1, die Artikel 19, 20, 23, 24, 25, 40 bis 52, 70 bis 85 und 101 bis 108, Artikel 111 Absätze 1 und 3, die Artikel 112, 116 bis 118, 122, 123 und 125, Artikel 126 Absatz 2 und Artikel 127 dieser Richtlinie sowie die Richtlinie 91/356/EWG der Kommission ([1]) gelten sinngemäß für jede Registrierung als traditionelles Arzneimittel nach diesem Kapitel.

(2) Zusätzlich zu den Anforderungen der Artikel 54 bis 65 muss jede Etikettierung und Packungsbeilage eine Erklärung enthalten, dass

a) das Produkt ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Verwendung für ein spezifiziertes Anwendungsgebiet/spezifizierte Anwendungsgebiete ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung ist und

b) der Anwender einen Arzt oder eine in einem Heilberuf tätige qualifizierte Person konsultieren sollte, wenn die Symptome bei Anwendung des Arzneimittels weiterbestehen oder andere als die in der Packungsbeilage erwähnte Nebenwirkungen auftreten.

Die Mitgliedstaaten können verlangen, dass in der Etikettierung und Packungsbeilage auch die Art der betreffenden Tradition angegeben wird.

(3) Zusätzlich zu den Anforderungen der Artikel 86 bis 99 muss jegliche Werbung für ein nach diesem Kapitel registriertes Arzneimittel folgende Erklärungen enthalten: Traditionelles pflanzliches Arzneimittel

([1]) ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.

▼M3

zur Verwendung für ein spezifiziertes Anwendungsgebiet/spezifizierte Anwendungsgebiete ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung.

Artikel 16h

(1) Es wird ein Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel eingesetzt. Dieser Ausschuss gehört der Agentur an und verfügt über folgende Zuständigkeiten:

a) im Hinblick auf vereinfachte Registrierungen:

   — Wahrnehmung der Aufgaben gemäß Artikel 16c Absätze 1 und 4,

   — Wahrnehmung der Aufgaben, die sich aus Artikel 16d ergeben,

   — Erstellung des Entwurfs einer Liste pflanzlicher Stoffe, Zubereitungen und Kombinationen davon gemäß Artikel 16f Absatz 1 und

   — Erstellung gemeinschaftlicher Monografien für traditionelle pflanzliche Arzneimittel gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels;

b) im Hinblick auf Genehmigungen für pflanzliche Arzneimittel, Erstellung gemeinschaftlicher Pflanzenmonografien für pflanzliche Arzneimittel gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels;

c) im Hinblick auf Verweisungen an die Agentur gemäß Titel III Kapitel 4 im Zusammenhang mit pflanzlichen Arzneimitteln gemäß Artikel 16a Erfüllung der Aufgaben gemäß Artikel 32;

d) im Hinblick auf Verweisungen an die Agentur gemäß Titel III Kapitel 4 im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe enthalten, gegebenenfalls Abgabe einer Stellungnahme zu dem pflanzlichen Stoff.

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel erfüllt außerdem jede andere Aufgabe, die ihm durch gemeinschaftliche Rechtsvorschriften übertragen wird.

Die entsprechende Koordinierung mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel erfolgt mit Hilfe eines Verfahrens, das vom Verwaltungsdirektor der Agentur gemäß Artikel 57 Absatz 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 festgelegt wird.

(2) Jeder Mitgliedstaat ernennt für einen Zeitraum von drei Jahren ein Mitglied und ein stellvertretendes Mitglied des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel; Wiederernennung ist zulässig.

Die stellvertretenden Mitglieder vertreten die Mitglieder bei deren 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 nationalen Behörden.

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

Im Hinblick auf diese Kooptation ermittelt der genannte Ausschuss die spezifische, ergänzende wissenschaftliche Kompetenz des (der) zusätzlichen Mitglieds (Mitglieder). Kooptierte Mitglieder werden unter den von den Mitgliedstaaten oder der Agentur benannten Experten ausgewählt.

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

▼M3

(3) Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel erstellt gemeinschaftliche Pflanzenmonografien für pflanzliche Arzneimittel im Hinblick auf die Anwendung des Artikels 10 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer ii) sowie für traditionelle pflanzliche Arzneimittel. Der genannte Ausschuss nimmt weitere Aufgaben wahr, die ihm nach den Bestimmungen dieses Kapitels oder aufgrund anderer gemeinschaftlicher Rechtsvorschriften übertragen werden.

Sind gemeinschaftliche Pflanzenmonografien im Sinne dieses Absatzes erstellt worden, so sind sie von den Mitgliedstaaten bei der Prüfung von Anträgen zu berücksichtigen. Ist noch keine gemeinschaftliche Pflanzenmonografie erstellt, so können andere einschlägige Monografien, Publikationen oder Daten herangezogen werden.

Werden neue gemeinschaftliche Pflanzenmonografien erstellt, so muss der Registrierungsinhaber prüfen, ob eine entsprechende Änderung der Registrierungsunterlagen erforderlich ist. Der Registrierungsinhaber teilt diese Änderung der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats mit.

Die Pflanzenmonografien werden veröffentlicht.

(4) Die allgemeinen Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 2309/93 betreffend den Ausschuss für Humanarzneimittel gelten sinngemäß für den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel.

Artikel 16i

Vor dem 30. April 2007 legt die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht über die Anwendung dieses Kapitels vor.

In diesem Bericht wird eine mögliche Ausdehnung der Registrierung als traditionelles Arzneimittel auf andere Arten von Arzneimitteln beurteilt.

▼B

KAPITEL 3

Verfahren zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

▼M4

Artikel 17

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

Anträge auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten sind gemäß den Artikeln 27 bis 39 einzureichen.

(2) Stellt ein Mitgliedstaat fest, dass ein anderer Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen desselben Arzneimittels bereits in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, so lehnt er die Prüfung des Antrags ab und setzt den Antragsteller davon in Kenntnis, dass die Artikel 27 bis 39 Anwendung finden.

Artikel 18

Wird ein Mitgliedstaat gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe l) davon unterrichtet, dass ein anderer Mitgliedstaat ein Arzneimittel bereits genehmigt hat, für das in dem betreffenden Mitgliedstaat ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wurde, so lehnt er diesen Antrag ab, es sei denn, er wurde gemäß den Artikeln 27 bis 39 eingereicht.

▼B

Artikel 19

Bei der Prüfung des gemäß ►M4 Artikel 8 und den Artikeln 10, 10a, 10b und 10c ◄ gestellten Antrags verfährt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaates wie folgt:

1. Sie hat die Übereinstimmung der eingereichten Angaben und Unterlagen mit den ►M4 Artikel 8 und den Artikeln 10, 10a, 10b und 10c ◄ zu prüfen und festzustellen, ob die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegeben sind.

2. Sie kann das Arzneimittel, seine Ausgangsstoffe und erforderlichenfalls seine Zwischenprodukte oder sonstigen Bestandteile ►M4 einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benannten Labor ◄ vorlegen, um sich zu vergewissern, dass die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe h) vom Hersteller angewandten und in den Angaben und Unterlagen beschriebenen Kontrollmethoden ausreichend sind.

3. Sie kann gegebenenfalls vom Antragsteller verlangen, dass er die Angaben und Unterlagen in Bezug auf ►M4 Artikel 8 Absatz 3 und die Artikel 10, 10a, 10b und 10c ◄ ergänzt. Macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in Artikel 17 vorgesehenen Fristen bis zur Übermittlung der benötigten zusätzlichen Angaben gehemmt. Diese Fristen werden außerdem für die Zeit gehemmt, die dem Antragsteller gegebenenfalls für mündliche oder schriftliche Erklärungen eingeräumt wird.

Artikel 20

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit:

a) die zuständigen Behörden nachprüfen, ob die Hersteller und die Einführer von Arzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern in der Lage sind, die Herstellung unter Beachtung der Angaben nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe d) durchzuführen und/oder die Kontrollen gemäß den in den Angaben und Unterlagen nach Maßgabe des Artikels 8 Absatz 3 Buchstabe h) beschriebenen Methoden vorzunehmen;

b) die zuständigen Behörden die Hersteller und die Einführer von Arzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern ►M4 in begründeten Fällen ◄ ermächtigen können, einige Phasen der Herstellung und/oder einige der Kontrollen nach Buchstabe a) durch Dritte vornehmen zu lassen; in diesem Fall erfolgt auch die Nachprüfung durch die zuständigen Behörden auch in dem bezeichneten Betrieb.

Artikel 21

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

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

▼M4

(3) Die zuständige Behörde stellt der Öffentlichkeit unverzüglich die Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit der Zusammenfassung der Merkmale jedes von ihr genehmigten Arzneimittels zur Verfügung.

(4) Die zuständige Behörde erstellt einen Beurteilungsbericht und eine Stellungnahme zu dem Dossier hinsichtlich der Ergebnisse von pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Versuchen mit dem betreffenden Arzneimittel. Der Beurteilungsbericht wird aktualisiert, wenn neue Informationen verfügbar werden, die für die Beurteilung

▼M4

der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels von Bedeutung sind.

Die zuständige Behörde stellt der Öffentlichkeit unverzüglich den Beurteilungsbericht und die Begründung für die Stellungnahme nach Streichung aller vertraulichen Angaben kommerzieller Art zur Verfügung. Die Begründung wird für jede beantragte Indikation gesondert angegeben.

Artikel 22

In Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers kann die Genehmigung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers erteilt werden, bestimmte Bedingungen zu erfüllen, die insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Verwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen. Diese Genehmigung kann nur aus objektiven und nachprüfbaren Gründen erteilt werden und muss auf einem der in Anhang I genannten Motive beruhen. Die Aufrechterhaltung der Genehmigung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig. Die Liste dieser Bedingungen wird zusammen mit den Fristen und Zeitpunkten der Erfüllung unverzüglich öffentlich zugänglich gemacht.

▼B

Artikel 23

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat nach Erteilung einer Genehmigung bezüglich der Herstellungs- und Überwachungsmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d) und h) den Stand von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen und gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vorzunehmen, um die Herstellung und Überwachung des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

Diese Änderungen unterliegen der Zustimmung durch die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats.

▼M4

Der Inhaber der Genehmigung teilt der zuständigen Behörde unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die Änderung der Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 8 Absatz 3, den Artikeln 10, 10a, 10b und 11 oder Artikel 32 Absatz 5 oder Anhang I nach sich ziehen könnten.

Insbesondere teilt er der zuständigen Behörde unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Humanarzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen neuen Informationen mit, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Humanarzneimittels beeinflussen könnten.

Damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis kontinuierlich bewertet werden kann, kann die zuständige Behörde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jederzeit Daten anfordern, die belegen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist.

Artikel 23a

Nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen informiert der Inhaber dieser Genehmigung die zuständige Behörde des die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaats über den Termin für das tatsächliche Inverkehrbringen des Humanarzneimittels in diesem Mitgliedstaat unter Berücksichtigung der unterschiedlichen genehmigten Verabreichungsformen.

Der Inhaber meldet der zuständigen Behörde auch, wenn das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels in dem Mitgliedstaat vorübergehend oder endgültig eingestellt wird. Diese Meldung erfolgt spätestens zwei Mo-

▼M4

nate vor der Einstellung des Inverkehrbringens, es sei denn, dass außergewöhnliche Umstände vorliegen.

Auf Aufforderung der zuständigen Behörde, insbesondere zu Zwecken der Pharmakovigilanz, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen Behörde alle Daten im Zusammenhang mit dem Umsatzvolumen des Arzneimittels sowie alle ihm vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen zur Verfügung.

▼M8

Artikel 23b

(1) Die Kommission trifft geeignete Vorkehrungen für die Prüfung der Änderungen von Bedingungen für Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die gemäß dieser Richtlinie erteilt worden sind.

(2) Die Kommission trifft die in Absatz 1 genannten Vorkehrungen in Form einer Durchführungsverordnung. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung wird nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

(3) Wenn die Kommission die in Absatz 1 genannten Vorkehrungen trifft, bemüht sie sich, die Möglichkeit zu schaffen, einen einzigen Antrag für eine oder mehrere identische Änderungen der Bedingungen für Genehmigungen für das Inverkehrbringen mehrerer Arzneimittel einzureichen.

(4) Die Mitgliedstaaten dürfen die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Durchführungsverordnung geltenden einzelstaatlichen Bestimmungen über Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen weiterhin auf vor dem 1. Januar 1998 erteilte Genehmigungen für das Inverkehrbringen von nur in diesem Mitgliedstaat genehmigten Arzneimitteln anwenden. Wird für ein unter einzelstaatliche Bestimmungen gemäß diesem Artikel fallendes Arzneimittel später eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in einem anderen Mitgliedstaat erteilt, so gilt für dieses Arzneimittel von diesem Zeitpunkt an die Durchführungsverordnung.

(5) Beschließt ein Mitgliedstaat, weiterhin einzelstaatliche Bestimmungen gemäß Absatz 4 anzuwenden, so teilt er dies der Kommission mit. Ist bis 20. Januar 2011 keine Mitteilung erfolgt, so gilt die Durchführungsverordnung.

▼M4

Artikel 24

(1) Unbeschadet der Absätze 4 und 5 ist eine Genehmigung für das Inverkehrbringen fünf Jahre gültig.

(2) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann nach fünf Jahren auf der Grundlage einer von der zuständigen Behörde des die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaats vorgenommenen Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verlängert werden.

Zu diesem Zweck legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen Behörde spätestens sechs Monate vor Ablauf der nach Absatz 1 vorgesehenen Gültigkeitsdauer der Genehmigung eine konsolidierte Fassung der Unterlagen in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vor, in der alle seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgenommenen Änderungen berücksichtigt sind.

(3) Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, die verlängert wird, gilt ohne zeitliche Begrenzung, es sei denn, die zuständige Behörde beschließt in begründeten Fällen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz eine weitere Verlängerung um fünf Jahre gemäß Absatz 2.

▼M4

(4) Wird das genehmigte Arzneimittel innerhalb von drei Jahren nach Erteilung der Genehmigung in dem die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaat nicht tatsächlich in den Verkehr gebracht, so erlischt diese Genehmigung.

(5) Befindet sich ein genehmigtes Arzneimittel, das in dem die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaat zuvor in den Verkehr gebracht wurde, drei aufeinander folgende Jahre lang dort nicht mehr tatsächlich auf dem Markt, so erlischt die für dieses Arzneimittel erteilte Genehmigung.

(6) In Ausnahmefällen kann die zuständige Behörde aus Gründen des Gesundheitsschutzes Ausnahmen von den Absätzen 4 und 5 verfügen. Solche Ausnahmen müssen gebührend begründet sein.

▼B

Artikel 25

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

▼M4

Artikel 26

(1) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 8 und den Artikeln 10, 10a, 10b und 10c aufgeführten Angaben und Unterlagen ergibt, dass

a) das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig betrachtet wird oder

b) seine therapeutische Wirksamkeit vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder

c) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist.

(2) Die Genehmigung wird auch dann versagt, wenn Angaben oder Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht Artikel 8 und den Artikeln 10, 10a, 10b und 10c entsprechen.

(3) Der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für die Richtigkeit der eingereichten Unterlagen und Daten verantwortlich.

KAPITEL 4

Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren

Artikel 27

(1) Es wird eine Koordinierungsgruppe zur Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten nach den in diesem Kapitel vorgesehenen Verfahren eingesetzt. Die Agentur übernimmt das Sekretariat dieser Koordinierungsgruppe.

(2) Die Koordinierungsgruppe setzt sich aus einem Vertreter je Mitgliedstaat zusammen, die für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren benannt werden. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe können sich von Sachverständigen begleiten lassen.

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

▼M4

Artikel 28

(1) Im Hinblick auf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in mehr als einem Mitgliedstaat reicht der Antragsteller einen auf einem identischen Dossier beruhenden Antrag in diesen Mitgliedstaaten ein. Das Dossier enthält die in den Artikeln 8, 10, 10a, 10b, 10c und 11 genannten Informationen und Unterlagen. Die vorgelegten Unterlagen umfassen eine Liste der Mitgliedstaaten, auf die sich der Antrag bezieht.

Der Antragsteller ersucht einen Mitgliedstaat, als „Referenzmitgliedstaat" zu fungieren und einen Beurteilungsbericht über das Arzneimittel gemäß den Absätzen 2 und 3 zu erstellen.

(2) Liegt für das Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung bereits eine Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, so erkennen die betroffenen Mitgliedstaaten die von dem Referenzmitgliedstaat erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen an. Zu diesem Zweck ersucht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Referenzmitgliedstaat, entweder einen Beurteilungsbericht über das Arzneimittel zu erstellen oder, falls erforderlichen, einen bereits bestehenden Beurteilungsbericht zu aktualisieren. Der Referenzmitgliedstaat erstellt oder aktualisiert den Beurteilungsbericht innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags. Der Beurteilungsbericht und die gebilligte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Etikettierung und Packungsbeilage werden den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller übermittelt.

(3) Liegt zum Zeitpunkt der Antragstellung noch keine Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels vor, so ersucht der Antragsteller den Referenzmitgliedstaat, einen Entwurf des Beurteilungsberichts, einen Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und einen Entwurf der Etikettierung und der Packungsbeilage zu erstellen. Der Referenzmitgliedstaat arbeitet die Entwürfe dieser Unterlagen innerhalb von 120 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags aus und übermittelt sie den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller.

(4) Innerhalb von 90 Tagen nach Eingang der in den Absätzen 2 und 3 genannten Unterlagen billigen die betroffenen Mitgliedstaaten den Beurteilungsbericht, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Etikettierung und die Packungsbeilage und setzen den Referenzmitgliedstaat davon in Kenntnis. Der Referenzmitgliedstaat stellt das Einverständnis aller Parteien fest, schließt das Verfahren und informiert den Antragsteller.

(5) Jeder Mitgliedstaat, in dem ein Antrag gemäß Absatz 1 gestellt wurde, trifft innerhalb von 30 Tagen nach Feststellung des Einverständnisses eine Entscheidung in Übereinstimmung mit dem Beurteilungsbericht, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage in ihrer genehmigten Form.

Artikel 29

(1) Kann ein Mitgliedstaat aus Gründen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit innerhalb der in Artikel 28 Absatz 4 genannten Frist den Beurteilungsbericht, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage nicht genehmigen, so übermittelt er dem Referenzmitgliedstaat, den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller eine ausführliche Begründung. 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.

▼M4

(3) In der Koordinierungsgruppe bemühen sich alle in Absatz 1 genannten Mitgliedstaaten 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 Einigung erzielen, so stellt der Referenzmitgliedstaat das Einverständnis fest, schließt das Verfahren ab und setzt den Antragsteller davon in Kenntnis. Es gilt Artikel 28 Absatz 5.

(4) Haben die Mitgliedstaaten innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist von 60 Tagen keine Einigung erzielt, so wird die Agentur im Hinblick auf die Anwendung des Verfahrens nach den Artikeln 32, 33 und 34 unverzüglich informiert. Der Agentur werden eine detaillierte Darstellung der Punkte, über die keine Einigung erzielt werden konnte, sowie die Gründe für die unterschiedlichen Auffassungen übermittelt. Der Antragsteller erhält eine Kopie.

(5) Sobald der Antragsteller davon unterrichtet ist, dass die Angelegenheit der Agentur vorgelegt wurde, übermittelt er der Agentur unverzüglich eine Kopie der Informationen und Unterlagen nach Artikel 28 Absatz 1 Unterabsatz 1.

(6) In dem in Absatz 4 genannten Fall können die Mitgliedstaaten, die dem Beurteilungsbericht, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaats zugestimmt haben, auf Antrag des Antragstellers das Inverkehrbringen des Arzneimittels genehmigen, ohne den Ausgang des Verfahrens nach Artikel 32 abzuwarten. In diesem Fall wird die Genehmigung unbeschadet des Ausgangs dieses Verfahrens erteilt.

Artikel 30

(1) Werden für ein bestimmtes Arzneimittel zwei oder mehr Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß den Artikeln 8, 10, 10a, 10b, 10c und 11 gestellt und haben die Mitgliedstaaten abweichende Entscheidungen bezüglich der Genehmigung des Arzneimittels oder ihrer Aussetzung oder ihrer Rücknahme getroffen, so kann ein Mitgliedstaat, die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Angelegenheit an den Ausschuss für Humanarzneimittel, nachstehend „Ausschuss“ genannt, verweisen, um das Verfahren nach den Artikeln 32, 33 und 34 einzuleiten.

(2) Zur Förderung der Harmonisierung von in der Gemeinschaft genehmigten Arzneimitteln übermitteln die Mitgliedstaaten der Koordinierungsgruppe jährlich ein Verzeichnis der Arzneimittel, für die eine harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ausgearbeitet werden sollte.

Die Koordinierungsgruppe stellt unter Berücksichtigung der von sämtlichen Mitgliedstaaten eingereichten Vorschläge ein Verzeichnis auf und leitet dieses an die Kommission weiter.

Die Kommission oder ein Mitgliedstaat kann diese Arzneimittel im Einvernehmen mit der Agentur und unter Berücksichtigung der Standpunkte der interessierten Parteien gemäß Absatz 1 an den Ausschuss verweisen.

Artikel 31

(1) Die Mitgliedstaaten, die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen befassen in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuss mit der Anwendung des Verfahrens nach den Artikeln 32, 33 und 34, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung oder über jede andere Änderung der Bedingungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen entscheiden,

▼M4

die für erforderlich gehalten wird, insbesondere zur Berücksichtigung der gemäß Titel IX gesammelten Informationen.

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

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

(2) Betrifft die Befassung des Ausschusses eine Arzneimittelserie oder eine therapeutische Klasse, kann die Agentur das Verfahren auf bestimmte spezifische Teile der Genehmigung beschränken.

In diesem Fall gilt Artikel 35 nur dann für diese Arzneimittel, wenn sie unter die in dem vorliegenden Kapitel genannten Verfahren für die Genehmigung des Inverkehrbringens fallen.

Artikel 32

(1) Wird auf das in diesem Artikel beschriebene Verfahren Bezug genommen, so berät der Ausschuss über die Angelegenheit und gibt innerhalb von 60 Tagen, nachdem er mit der Angelegenheit befasst wurde, ein begründetes Gutachten ab.

In Fällen, die nach den Artikeln 30 und 31 an den Ausschuss verwiesen werden, kann der Ausschuss diese Frist jedoch unter Berücksichtigung der Standpunkte der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um bis zu 90 Tage verlängern.

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

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

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

Dem Gutachten des Ausschusses liegen der Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie der Entwurf der Etikettierung und der Packungsbeilage bei.

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

Der Ausschuss kann die in Absatz 1 genannten Fristen hemmen, um dem Antragsteller oder dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit zur Vorbereitung seiner Erklärungen zu geben.

(4) Die Agentur unterrichtet den Antragsteller oder den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich, wenn der Ausschuss zu der Auffassung gelangt, dass

a) der Antrag die Kriterien für eine Genehmigung nicht erfüllt oder

b) die vom Antragsteller oder vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 11 vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden muss oder

c) die Genehmigung nur unter bestimmten Bedingungen erteilt werden kann, die als wesentlich für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels angesehen werden, einschließlich der Pharmakovigilanz, oder

▼M4

d) eine Genehmigung für das Inverkehrbringen ausgesetzt, geändert oder widerrufen werden muss.

Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt des Gutachtens kann der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur schriftlich mitteilen, dass er um Überprüfung des Gutachtens ersucht. In diesem Fall legt er der Agentur innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des Gutachtens eine ausführliche Begründung des Gesuchs vor.

Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Begründung des Gesuchs überprüft der Ausschuss sein Gutachten gemäß Artikel 62 Absatz 1 Unterabsatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Die Gründe für die erzielten Schlussfolgerungen werden dem in Absatz 5 des vorliegenden Artikels genannten Beurteilungsbericht beigefügt.

(5) Die Agentur übermittelt das endgültige Gutachten des Ausschusses innerhalb von 15 Tagen nach seiner Verabschiedung den Mitgliedstaaten, der Kommission und dem Antragsteller bzw. dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels sind dem Gutachten folgende Unterlagen beizufügen:

a) ein Entwurf der in Artikel 11 genannten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;

b) gegebenenfalls Angaben zu den Bedingungen im Sinne des Absatzes 4 Buchstabe c), unter denen die Genehmigung erteilt wird;

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

d) die vorgeschlagene Etikettierung und Packungsbeilage.

▼B

Artikel 33

Innerhalb ►M4 von 15 Tagen ◄ nach Erhalt des Gutachtens erstellt die Kommission unter Berücksichtigung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften einen Entwurf der Entscheidung über den Antrag.

Sieht der Entscheidungsentwurf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, so sind die in ►M4 Artikel 32 Absatz 5 Unterabsatz 2 ◄ genannten Unterlagen beizufügen.

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

Der Entscheidungsentwurf wird den Mitgliedstaaten und dem Antragsteller ►M4 oder dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ◄ übermittelt.

▼M4

Artikel 34

(1) Die Kommission erlässt eine endgültige Entscheidung nach dem in Artikel 121 Absatz 3 genannten Verfahren binnen 15 Tagen nach Abschluss dieses Verfahrens.

(2) Der mit Artikel 121 Absatz 1 eingesetzte Ständige Ausschuss passt seine Geschäftsordnung an, um den ihm mit diesem Kapitel zugewiesenen Aufgaben Rechnung zu tragen.

Bei der Anpassung wird Folgendes vorgesehen:

a) Mit Ausnahme der Fälle gemäß Artikel 33 Absatz 3 ergeht die Stellungnahme des Ständigen Ausschusses im Wege des schriftlichen Verfahrens.

▼M4

b) Die Mitgliedstaaten verfügen über eine Frist von 22 Tagen, um der Kommission ihre schriftlichen Bemerkungen zum Entscheidungsentwurf zu übermitteln. Muss jedoch dringend eine Entscheidung getroffen werden, so kann der Vorsitzende eine kürzere Frist je nach Dringlichkeit festlegen. Diese Frist darf, von Ausnahmefällen abgesehen, nicht kürzer sein als 5 Tage.

c) Die Mitgliedstaaten können schriftlich beantragen, dass der Entscheidungsentwurf vom Ständigen Ausschuss im Plenum erörtert wird.

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

Die Kommission erlässt die erforderlichen Durchführungsbestimmungen zu diesem Absatz nach dem in Artikel 121 Absatz 2 genannten Verfahren.

(3) Die Entscheidung gemäß Absatz 1 wird an alle Mitgliedstaaten gerichtet und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder dem Antragsteller zur Kenntnisnahme übermittelt. Die betroffenen Mitgliedstaaten und der Referenzmitgliedstaat müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Bekanntmachung der Entscheidung die Genehmigung entweder erteilen oder widerrufen oder alle Änderungen der Bedingungen der Genehmigung vornehmen, die erforderlich sind, um der Entscheidung zu entsprechen; dabei nehmen sie auf die Entscheidung Bezug. Sie setzen die Kommission und die Agentur hiervon in Kenntnis.

▼B

Artikel 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

(2) Im Falle eines der Kommission unterbreiteten Schiedsverfahrens gelten die in den Artikeln 32, 33 und 34 festgelegten Verfahren entsprechend für die Änderungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Artikel 36

(1) Ist ein Mitgliedstaat der Ansicht, dass die Änderung der Bedingungen für eine Genehmigung, die gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilt worden ist, oder deren Aussetzung oder Rücknahme für den Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist, so verweist der betreffende Mitgliedstaat diese Angelegenheit unverzüglich zur Anwendung der Verfahren gemäß den Artikeln 32, 33 und 34 an die Agentur.

(2) Ist eine Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit dringend erforderlich, so kann der Mitgliedstaat unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 31 in Ausnahmefällen bis zu einer endgültigen Entscheidung das Inverkehrbringen und die Anwendung des betreffenden Arzneimittels in seinem Hoheitsgebiet aussetzen. Er hat die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag über die Gründe dieser Maßnahme zu unterrichten.

▼B

Artikel 37

Die Artikel 35 und 36 gelten entsprechend für Arzneimittel, die von den Mitgliedstaaten aufgrund eines Gutachtens des Ausschusses gemäß Artikel 4 der Richtlinie 87/22/EWG vor dem 1. Januar 1995 genehmigt worden sind.

Artikel 38

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

▼M4

(2) Die Kommission veröffentlicht zumindest alle zehn Jahre einen Bericht über die Erfahrungen, die auf der Grundlage der in dem vorliegenden Kapitel vorgesehenen Verfahren gewonnen wurden, und schlägt die zur Verbesserung dieser Verfahren gegebenenfalls erforderlichen Änderungen vor. Die Kommission leitet diesen Bericht dem Europäischen Parlament und dem Rat zu.

Artikel 39

Die Artikel 29 Absätze 4, 5 und 6 und Artikel 30 bis 34 finden auf homöopathische Arzneimittel nach Artikel 14 keine Anwendung.

Die Artikel 28 bis 34 finden auf homöopathische Arzneimittel nach Artikel 16 Absatz 2 keine Anwendung.

▼B

TITEL IV

HERSTELLUNG UND IMPORT

Artikel 40

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Herstellung von Arzneimitteln auf ihrem Gebiet von einer Erlaubnis abhängig gemacht wird. Die Herstellungserlaubnis ist auch erforderlich, wenn die hergestellten Arzneimittel für die Ausfuhr bestimmt sind.

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

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

(3) Eine Erlaubnis gemäß Absatz 1 ist auch für die Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern in einen Mitgliedstaat erforderlich; dieser Titel und Artikel 118 finden auf diese Einfuhr in entsprechendem Maße Anwendung wie auf die Herstellung.

▼M4

(4) Die Mitgliedstaaten übermitteln der Agentur eine Kopie der Erlaubnis nach Absatz 1. Die Agentur gibt diese Informationen in die gemeinschaftliche Datenbank gemäß Artikel 111 Absatz 6 ein.

▼B

Artikel 41

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

a) Er muss die herzustellenden oder einzuführenden Arzneimittel und Arzneimittelformen sowie den Ort ihrer Herstellung und/oder Kontrolle angeben;

▼B

b) er muss für die Herstellung oder die Einfuhr der Arzneimittel und Arzneimittelformen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Kontrollmöglichkeiten verfügen, die den gesetzlichen Anforderungen genügen, welche der betreffende Mitgliedstaat sowohl bezüglich der Herstellung und Kontrolle als auch der Lagerung der Arzneimittel vorsieht; die Bestimmungen des Artikels 20 sind einzuhalten;

c) er muss mindestens über eine sachkundige Person gemäß Artikel 48 verfügen.

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

Artikel 42

(1) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats erteilt die Herstellungserlaubnis erst, wenn sie sich durch eine durch ihre Beauftragten durchgeführte Besichtigung vergewissert hat, dass die Angaben nach Artikel 41 zutreffend sind.

(2) Um zu gewährleisten, dass die Voraussetzungen nach Artikel 41 gegeben sind, können bei oder nach Erteilung der Erlaubnis bestimmte Auflagen gemacht werden.

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

Artikel 43

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit das Verfahren zur Erteilung der Herstellungserlaubnis eine Frist von 90 Tagen — gerechnet vom Tage des Eingangs des Antrags bei der zuständigen Behörde — nicht überschreitet.

Artikel 44

Beantragt der Erlaubnisinhaber die Änderung einer der Angaben nach Artikel 41 Absatz 1 Buchstaben a) und b), so darf das Verfahren zur Behandlung dieses Antrags 30 Tage nicht überschreiten. Diese Frist kann in Ausnahmefällen bis auf 90 Tage verlängert werden.

Artikel 45

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann vom Antragsteller ergänzende Angaben in Bezug auf die Mitteilungen gemäß Artikel 41 sowie die in Artikel 48 genannte sachkundige Person verlangen; macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in den Artikeln 43 und 44 vorgesehenen Fristen gehemmt, bis die verlangten ergänzenden Angaben vorliegen.

Artikel 46

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis ist verpflichtet, zumindest:

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

b) die Arzneimittel, für die eine Erlaubnis erteilt worden ist, nur nach Maßgabe der Rechtsvorschriften der betreffenden Mitgliedstaaten abzugeben;

c) der zuständigen Behörde im Voraus alle beabsichtigten Änderungen einer der Angaben nach Artikel 41 mitzuteilen; bei einer unvorhergesehenen Ersetzung der in Artikel 48 genannten sachkundigen Per-

▼B

son werden die zuständigen Behörden jedoch unverzüglich unterrichtet;

d) seine Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats zugänglich zu machen;

e) der in Artikel 48 genannten sachkundigen Person die Erfüllung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen;

▼M4

f) die Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einzuhalten und als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß den ausführlichen Leitlinien guter Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt wurden.

▼M7

Dieser Buchstabe gilt auch für bestimmte Arzneiträgerstoffe, die zusammen mit ihren spezifischen Anwendungsbedingungen in einer Richtlinie der Kommission aufgelistet werden. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung, wird nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼M4

Artikel 46a

(1) Für die Zwecke dieser Richtlinie umfasst die Herstellung von als Ausgangsstoffen verwendeten Wirkstoffen sowohl die vollständige und teilweise Herstellung oder Einfuhr eines als Ausgangsstoff verwendeten Wirkstoffs im Sinne des Anhangs I Teil I Nummer 3.2.1.1 Buchstabe b), als auch die verschiedenen Einzelvorgänge der Aufteilung, Verpackung oder Aufmachung vor der Verwendung des Ausgangsstoffes in einem Arzneimittel, einschließlich der Neuverpackung oder Neuetikettierung, wie sie insbesondere von Großhändlern von Ausgangsstoffen durchgeführt werden.

▼M7

(2) Die Kommission ist befugt, Absatz 1 an den Stand der Wissenschaft und der Technik anzupassen. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie wird nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼B

Artikel 47

▼M7

Die in Artikel 46 Buchstabe f vorgesehenen Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraktiken für die Arzneimittel werden im Wege einer Richtlinie festgelegt. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung wird nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼B

Die Kommission veröffentlicht ausführliche Leitlinien, die im Einklang mit den genannten Grundsätzen stehen; diese werden überarbeitet, wenn sich dies aufgrund des technischen und wissenschaftlichen Fortschritts als erforderlich erweist.

▼M4

Die Grundsätze der guten Herstellungspraxis für als Ausgangsstoffe verwendete Wirkstoffe nach Artikel 46 Buchstabe f) werden in Form ausführlicher Leitlinien verabschiedet.

Die Kommission veröffentlicht außerdem Leitlinien über Form und Inhalt der Erlaubnis nach Artikel 40 Absatz 1, über die Berichte nach Artikel 111 Absatz 3 sowie über Form und Inhalt des Zertifikats über die gute Herstellungspraxis nach Artikel 111 Absatz 5.

▼B

Artikel 48

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Herstellungserlaubnis ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person verfügt, welche die Voraussetzungen nach Artikel 49 erfüllt und insbesondere für die in Artikel 51 genannten Tätigkeiten verantwortlich ist.

(2) Erfüllt der Erlaubnisinhaber die in Artikel 49 vorgesehenen Voraussetzungen, so kann er die Verantwortung nach Absatz 1 selbst übernehmen.

Artikel 49

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die in Artikel 48 genannte sachkundige Person die in den Absätzen 2 und 3 genannten ►**M4** Qualifikationen ◄ besitzt.

(2) 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 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 Staat als gleichwertig anerkannt werden.

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

— Experimentelle Physik,

— Allgemeine und anorganische Chemie,

— Organische Chemie,

— Analytische Chemie,

— Pharmazeutische Chemie, einschließlich Arzneimittelanalyse,

— Allgemeine und angewandte (medizinische) Biochemie,

— Physiologie,

— Mikrobiologie,

— Pharmakologie,

— Pharmazeutische Technologie,

— Toxikologie,

— Pharmazeutische Biologie (Lehre von der Zusammensetzung und den Wirkungen von natürlichen Wirkstoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs).

▼B

Der Unterricht in diesen Fächern muss so ausgewogen sein, dass er dem Betreffenden die Erfüllung der Verpflichtungen nach Artikel 51 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.

(3) Die sachkundige Person muss mindestens zwei Jahre in einem oder mehreren Unternehmen, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen sein.

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

Artikel 50

(1) Eine Person, die in einem Mitgliedstaat bei Beginn der Anwendung der Richtlinie 75/319/EWG die Tätigkeit der in Artikel 48 genannten Person ausübt, ohne den Bestimmungen des Artikels 49 zu entsprechen, ist befugt, diese Tätigkeit ►M4 in der Gemeinschaft ◄ weiter auszuüben.

(2) Der Inhaber eines Diploms, Zeugnisses oder sonstigen Nachweises über einen akademischen oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang in einem wissenschaftlichen Fachgebiet, das ihn zur Ausübung der Tätigkeiten der in Artikel 48 genannten Person gemäß den Rechtsvorschriften dieses Staates befähigt, kann, wenn er seine Ausbildung vor dem 21. Mai 1975 begonnen hat, die Befähigung erlangen, in diesem Staat die Aufgaben der in Artikel 48 genannten Person wahrzunehmen, sofern er vor dem 21. Mai 1985 bereits mindestens zwei Jahre lang in einem oder mehreren Unternehmen, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, unter unmittelbarer Aufsicht einer in Artikel 48 genannten Person eine überwachende Tätigkeit bei der Herstellung ausgeübt hat und/oder auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse der Wirkstoffe sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen ist.

Hat der Betreffende die praktische Erfahrung nach Unterabsatz 1 vor dem 21. Mai 1965 erworben, so wird ein weiteres, der Ausübung dieser Tätigkeit unmittelbar vorangehendes Jahr praktischer Erfahrung nach Maßgabe des Unterabsatzes 1 gefordert.

Artikel 51

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 48 genannte sachkundige Person unbeschadet ihrer Beziehung zu dem Inhaber der Herstellungserlaubnis im Rahmen der Verfahren des Artikels 52 dafür Sorge trägt, dass:

a) bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Arzneimitteln jede Charge von Arzneimitteln gemäß den in diesem Mitgliedstaat geltenden Rechtsvorschriften und entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen hergestellt und kontrolliert worden ist;

▼M4

b) bei aus Drittländern eingeführten Arzneimitteln unabhängig davon, ob sie in der Gemeinschaft hergestellt wurden, jede Arzneimittelcharge in einem Mitgliedstaat einer vollständigen qualitativen Ana-

▼M4

lyse, einer quantitativen Analyse zumindest aller Wirkstoffe und sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen wurde, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

▼B

In einem Mitgliedstaat auf diese Weise geprüfte Chargen von Arzneimitteln sind bei der Einfuhr in einen anderen Mitgliedstaat von den genannten 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 Gemeinschaft und dem Ausfuhrland getroffen worden sind, die gewährleisten, dass der Hersteller des Arzneimittels bei der Herstellung Vorschriften befolgt, die mindestens den von der Gemeinschaft festgelegten Vorschriften entsprechen, und dass die in Absatz 1 Buchstabe b genannten Kontrollen im Ausfuhrland durchgeführt worden sind, so kann die sachkundige Person von der Verpflichtung zur Durchführung dieser Kontrollen befreit werden.

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

Artikel 52

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die sachkundige Person nach Artikel 48 ihren Pflichten nachkommt, indem sie entweder geeignete Verwaltungsmaßnahmen treffen oder diese Personen einer berufsständischen Disziplinarordnung unterstellen.

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

Artikel 53

Die Bestimmungen dieses Titels finden auch Anwendung auf homöopathische Arzneimittel.

TITEL V

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Artikel 54

Die äußere Umhüllung oder — sofern nicht vorhanden — die Primärverpackung jedes Arzneimittels muss die nachstehenden Angaben aufweisen:

▼M4

a) Name des Arzneimittels, 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 oder, falls dieser nicht existiert, der gebräuchliche Name;

▼B

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 Arzneiträgerstoffe mit bekannter Wirkungsweise, die in den nach Artikel 65 veröffentlichten ►M4 ausführlichen Angaben ◄ vorgesehen sind. Bei injizierbaren Mitteln, topischen Zubereitungen oder Augentropfen sind jedoch alle Wirkstoffe anzugeben;

▼M4

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;

▼B

g) besondere Warnhinweise, wenn diese bei dem betreffenden Arzneimittel geboten sind;

h) unverschlüsseltes Verfalldatum (Monat/Jahr);

i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

▼M4

j) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls von Arzneimitteln sowie einen Hinweis auf bestehende geeignete Sammelsysteme;

k) Name und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls der Name des von ihm benannten Vertreters;

▼B

l) Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen;

m) Nummer der Herstellungscharge;

▼M4

n) Verwendungszweck bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln.

▼B

Artikel 55

(1) Andere als die in den Absätzen 2 und 3 genannten Primärverpackungen müssen die ►M4 in Artikel 54 ◄ genannten Angaben aufweisen.

(2) Befinden sich die Primärverpackungen in einer äußeren Umhüllung, die den Vorschriften nach den Artikeln 54 und 62 entspricht, so müssen die Primärverpackungen in Form einer Blisterverpackung mindestens folgende Angaben aufweisen:

▼M4

— Name des Arzneimittels gemäß Artikel 54 Buchstabe a),

▼B

— Name des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen,

— Verfalldatum,

— Nummer der Herstellungscharge.

(3) Kleine Primärverpackungen, auf denen die in den Artikel 54 und 62 genannten Angaben nicht möglich sind, müssen mindestens folgende Angaben aufweisen:

▼M4

— Name des Arzneimittels gemäß Artikel 54 Buchstabe a) und erforderlichenfalls Verabreichungsweg,

▼B

— Art der Verabreichung,

— Verfalldatum,

— Nummer der Herstellungscharge,

— Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Einheiten.

Artikel 56

Die Angaben nach den Artikeln 54, 55 und 62 müssen gut lesbar, klar verständlich und unauslöschlich aufgeführt sein.

▼M4

Artikel 56a

Der Name des Arzneimittels gemäß Artikel 54 Buchstabe a) muss zusätzlich in Braille-Schrift auf der Verpackung angegeben sein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass die Packungsbeilage auf Ersuchen von Patientenorganisationen in Formaten verfügbar ist, die für blinde und sehbehinderte Personen geeignet sind.

▼B

Artikel 57

Abweichend von Artikel 60 können die Mitgliedstaaten fordern, dass auf bestimmte Etikettierungsmodalitäten zurückgegriffen wird, die es ermöglichen, auch Angaben über Folgendes aufzunehmen:

— Preis des Arzneimittels,

— Bedingungen für die Erstattung durch die für die soziale Sicherheit zuständigen Stellen,

— Regelung der Abgabe an den Patienten gemäß Titel VI,

— Identifizierung und Echtheit des Arzneimittels.

▼M4

Bezüglich Arzneimitteln, die nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt werden, halten sich die Mitgliedstaaten bei der Anwendung des vorliegenden Artikels an die ausführlichen Angaben nach Artikel 65 der vorliegenden Richtlinie.

▼B

Artikel 58

Die Verpackung jedes Arzneimittels muss eine Packungsbeilage enthalten, außer wenn alle nach den Artikeln 59 und 62 erforderlichen Informationen direkt auf der äußeren Umhüllung oder auf der Primärverpackung angegeben sind.

▼M4

Artikel 59

(1) Die Packungsbeilage wird in Übereinstimmung mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erstellt; sie muss folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

a) zur Identifizierung des Arzneimittels:

i) 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

▼M4

Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält und sein Name ein Phantasiename ist;

ii) die pharmazeutisch-therapeutische Klasse oder Wirkungsweise in einer für den Patienten leicht verständlichen Form;

b) die Anwendungsgebiete;

c) eine Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen:

i) Gegenanzeigen,

ii) entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung,

iii) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (z. B. mit Alkohol, Tabak, Nahrungsmitteln), die die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinträchtigen können,

iv) besondere Warnhinweise;

d) die für eine ordnungsgemäße Verwendung erforderlichen üblichen Anweisungen, insbesondere

i) Dosierung,

ii) Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung,

iii) 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:

iv) Dauer der Behandlung, falls diese begrenzt werden sollte,

v) Maßnahmen für den Fall einer Überdosierung (z. B. Symptome, Erste-Hilfe-Maßnahmen),

vi) Maßnahmen für den Fall, dass die Verabreichung einer oder mehrerer Dosen unterlassen wurde,

vii) gegebenenfalls Hinweis auf das Risiko, dass das Absetzen des Arzneimittels Entzugserscheinungen auslösen kann;

viii) die ausdrückliche Empfehlung, gegebenenfalls den Arzt oder Apotheker zur Klärung der Verwendung des Arzneimittels zu konsultieren;

e) eine Beschreibung der Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung des Arzneimittels beobachtet werden können, und der gegebenenfalls zu ergreifenden Gegenmaßnahmen; der Patient sollte ausdrücklich aufgefordert werden, seinem Arzt oder Apotheker jede unerwünschte Wirkung mitzuteilen, die in der Packungsbeilage nicht aufgeführt ist;

f) ein Verweis auf das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum sowie

i) Warnung davor, das Arzneimittel nach Überschreiten dieses Datums zu verwenden,

ii) gegebenenfalls Hinweis auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

iii) gegebenenfalls Warnung vor bestimmten sichtbaren Anzeichen dafür, dass ein Arzneimittel nicht mehr zu verwenden ist,

iv) vollständige qualitative Zusammensetzung (Wirkstoffe und Arzneiträgerstoffe) sowie quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen unter Verwendung gebräuchlicher Namen für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

v) Darreichungsform und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

▼M4

vi) Name und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls Name der vom Inhaber benannten Vertreter in den Mitgliedstaaten;

vii) Name und Anschrift des Herstellers;

g) bei Genehmigung des Arzneimittels nach den Artikeln 28 bis 39 mit verschiedenen Namen in den betroffenen Mitgliedstaaten ein Verzeichnis der in den einzelnen Mitgliedstaaten genehmigten Namen;

h) das Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage.

(2) In der in Absatz 1 Buchstabe c) genannten Aufzählung

a) ist die besondere Situation bestimmter Verbrauchergruppen zu berücksichtigen (Kinder, schwangere oder stillende Frauen, ältere Menschen, Personen mit besonderen Erkrankungen),

b) sind gegebenenfalls die möglichen Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen anzugeben,

c) sind die Arzneiträgerstoffe anzugeben, deren Kenntnis für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wichtig ist und die in den nach Artikel 65 veröffentlichten ausführlichen Angaben enthalten sind.

(3) Die Packungsbeilage spiegelt die Ergebnisse der Zusammenarbeit mit Patienten-Zielgruppen wider, mit der sichergestellt werden soll, dass die Packungsbeilage lesbar, klar und benutzerfreundlich ist.

▼B

Artikel 60

Die Mitgliedstaaten dürfen das Inverkehrbringen von Arzneimitteln in ihrem Hoheitsgebiet nicht aus Gründen, die mit der Etikettierung oder der Packungsbeilage zusammenhängen, untersagen oder verhindern, sofern diese mit den Vorschriften dieses Titels übereinstimmt.

Artikel 61

▼M4

(1) Bei der Beantragung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind den für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zuständigen Behörden ein oder mehrere Modelle der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung des Arzneimittels sowie ein Entwurf der Packungsbeilage vorzulegen. Der zuständigen Behörde sind außerdem die Ergebnisse von Bewertungen vorzulegen, die in Zusammenarbeit mit Patienten-Zielgruppen durchgeführt wurden.

▼B

(2) Die zuständigen Behörden verweigern die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels, wenn die Etikettierung oder die Packungsbeilage nicht mit den Vorschriften dieses Titels und den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels übereinstimmt.

(3) Jede geplante Änderung eines unter diesen Titel fallenden Aspekts der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die nicht mit der Aufzählung der Eigenschaften verknüpft ist, ist den für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 zuständigen Behörden das Inverkehrbringen eines Arzneimittels nach Absatz 2 oder eine Änderung der Etikettierung oder der Packungsbeilage nach Absatz 3 nicht abgelehnt haben, hat keinen Einfluss auf die allgemeine Haftung des Herstellers und ►M4 ———— ◄ des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

▼B

Artikel 62

Die äußere Umhüllung und die Packungsbeilage können zur Veranschaulichung einiger der in den Artikeln 54 und 59 Absatz 1 genannten Informationen Zeichen oder Piktogramme sowie weitere mit der Zusammenfassung der Merkmale des Erzeugnisses zu vereinbarende Informationen enthalten, die für ►M4 den Patienten ◄ wichtig sind; nicht zulässig sind Angaben, die Werbecharakter haben können.

Artikel 63

(1) Die Angaben nach den Artikeln 54, 59 und 62 hinsichtlich der Etikettierung müssen in der Amtssprache bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats abgefasst sein, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Unbeschadet der Bestimmung von Unterabsatz 1 können die Angaben auch in mehreren Sprachen abgefasst sein, sofern in allen verwendeten Sprachen dieselben Angaben gemacht werden.

▼M4

Im Falle bestimmter Arzneimittel für seltene Leiden können die in Artikel 54 vorgesehenen Angaben auf begründeten Antrag in nur einer der Amtssprachen der Gemeinschaft abgefasst werden.

(2) Die Packungsbeilage ist so zu formulieren und zu konzipieren, dass sie klar und verständlich ist, so dass sich die Verwender, erforderlichenfalls mit Hilfe von Angehörigen der Gesundheitsberufe, angemessen verhalten können. Die Packungsbeilage ist gut lesbar in der bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats abzufassen, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird.

Unbeschadet der Bestimmung des Unterabsatzes 1 kann die Packungsbeilage in mehreren Sprachen abgefasst sein, sofern in allen verwendeten Sprachen die gleichen Angaben gemacht werden.

(3) Soll das Arzneimittel nicht direkt an den Patienten abgegeben werden, so können die zuständigen Behörden von der Verpflichtung absehen, dass die Etikettierung und die Packungsbeilage bestimmte Angaben aufweisen müssen und die Packungsbeilage in der Amtssprache bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, abgefasst sein muss.

▼B

Artikel 64

Bei Nichteinhaltung der Vorschriften dieses Titels können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nach einer erfolglosen Abmahnung des Betroffenen die Genehmigung für das Inverkehrbringen aussetzen, bis die Etikettierung und die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels mit den Vorschriften dieses Titels in Einklang gebracht worden sind.

▼M4

Artikel 65

Die Kommission formuliert und veröffentlicht in Abstimmung mit den Mitgliedstaaten und den interessierten Parteien ausführliche Angaben, die insbesondere Folgendes betreffen:

a) die Formulierung bestimmter besonderer Warnhinweise für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln;

b) den besonderen Informationsbedarf bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln;

c) die Lesbarkeit der Angaben auf der Etikettierung und auf der Packungsbeilage;

▼M4

d) die Methoden zur Identifizierung und zur Feststellung der Echtheit der Arzneimittel;

e) das Verzeichnis der Arzneiträgerstoffe, die auf der Etikettierung von Arzneimitteln anzugeben sind, sowie die Art, in der diese Arzneiträgerstoffe aufzuführen sind;

f) die harmonisierten Durchführungsbestimmungen zu Artikel 57.

▼B

Artikel 66

(1) Die äußere Umhüllung und das Behältnis von Arzneimitteln, die Radionuklide enthalten, sind gemäß den Bestimmungen der Internationalen Atomenergieorganisation für den sicheren Transport radioaktiver Stoffe zu kennzeichnen. Die Kennzeichnung muss ferner den Bestimmungen der Absätze 2 und 3 entsprechen.

(2) Das Zeichen auf der Abschirmung muss die Angaben gemäß Artikel 54 enthalten. Außerdem hat die Kennzeichnung auf der Abschirmung die auf den Phiolen verwendete Kodierung im Klartext zu erklären und gegebenenfalls zu einem gegebenen Zeitpunkt und Datum die Radioaktivitätsmenge pro Dosis oder pro Phiole und die Zahl der Kapseln oder bei Flüssigkeiten die Menge in Milliliter in dem Behältnis anzugeben.

(3) Auf der Phiole sind die nachstehenden Angaben aufzuführen:

— Name oder Codes des Arzneimittels mit der Bezeichnung oder der chemischen Formel des Radionuklids;

— Chargennummer und Verfalldatum;

— internationales Zeichen für Radioaktivität;

— ►M4 Name und Anschrift des Herstellers; ◄

— Menge der Radioaktivität gemäß Absatz 2.

Artikel 67

Die zuständige Behörde überprüft, dass der Verpackung von radioaktiven Arzneimitteln, Radionukleidengeneratoren, Radionukleidenkits oder Vorstufen von Radionukleiden radioaktiver Arzneimittel eine detaillierte Packungsbeilage zur Information des Verwenders beiliegt. Der Text dieser Packungsbeilage ist im Einklang mit Artikel 59 zu erstellen und hat alle darin genannten Angaben zu enthalten. In der Packungsbeilage sind ferner alle Vorsichtsmaßnahmen aufzuführen, 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 68

Unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 69 sind homöopathische Arzneimittel entsprechend den Bestimmungen dieses Titels zu etikettieren und durch den deutlich lesbaren Hinweis auf die homöopathische Beschaffenheit zu kennzeichnen.

Artikel 69

(1) Das Etikett und gegebenenfalls die Packungsbeilage der in Artikel 14 Absatz 1 genannten Arzneimittel sind außer mit dem deutlich erkennbaren Vermerk „Homöopathisches Arzneimittel“ ausschließlich mit den folgenden Hinweisen zu versehen:

▼M4

— wissenschaftlicher Name der Ursubstanz bzw. der Ursubstanzen und Verdünnungsgrad; dabei sind die Symbole der nach Artikel 1 Num-

▼M4

mer 5 zugrunde gelegten Pharmakopöen zu verwenden; setzt sich das homöopathische Arzneimittel aus zwei oder mehr Ursubstanzen zusammen, so kann der wissenschaftliche Name der Ursubstanzen auf der Etikettierung durch einen Phantasienamen ersetzt werden;

▼B

— Name und Anschrift des Inhabers der Registrierung und gegebenenfalls des Herstellers;

— Art und gegebenenfalls Weg der Verabreichung;

— unverschlüsseltes Verfallsdatum (Monat, Jahr);

— pharmazeutische Form;

— Fassungsvermögen des Verkaufsmodells;

— besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, falls zutreffend;

— gegebenenfalls besonderer Warnhinweis;

— Chargennummer;

— Registriernummer;

— „Homöopathisches Arzneimittel ohne genehmigte Heilanzeigen“;

▼M4

— Hinweis an den Anwender, bei fortdauernden Krankheitssymptomen einen Arzt aufzusuchen.

▼B

(2) Abweichend von Absatz 1 können die Mitgliedstaaten verlangen, dass bestimmte Etikettierungsmodalitäten befolgt und mithin folgende Angaben gemacht werden:

— Preis des Arzneimittels;

— Voraussetzungen für die Erstattung durch die Sozialversicherungsträger.

TITEL VI

EINSTUFUNG DER ARZNEIMITTEL

Artikel 70

(1) Bei der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels machen die zuständigen Behörden genaue Angaben zur Einstufung des Arzneimittels als

— Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt,

— Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht nicht unterliegt.

Hierbei gelten die in Artikel 71 Absatz 1 aufgeführten Kriterien.

(2) Die zuständigen Behörden können für Arzneimittel, die nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, Unterkategorien festlegen. In diesem Fall beziehen sie sich auf folgende Einstufungen:

▼M4

a) Arzneimittel auf ärztliche Verschreibung, deren Abgabe wiederholt werden kann oder nicht;

▼B

b) Arzneimittel auf besondere ärztliche Verschreibung;

▼M4

c) Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung, die ausschließlich von bestimmten spezialisierten Kreisen verwendet werden dürfen.

▼B

Artikel 71

(1) Arzneimittel dürfen nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie

— selbst bei normalem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen können, oder

— häufig und in sehr starkem Maße unter anormalen Bedingungen verwendet werden und dies die Gesundheit direkt oder indirekt gefährden kann, oder

— Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen, oder

— von Ausnahmen abgesehen zur parenteralen Anwendung von einem Arzt verschrieben werden sollten.

(2) Sehen die Mitgliedstaaten die Unterkategorie Arzneimittel, die nur auf besondere ärztliche Verordnung abgegeben werden dürfen, vor, so tragen sie folgenden Faktoren Rechnung:

— Das Arzneimittel enthält einen Suchtstoff oder psychotropen Stoff im Sinne der internationalen Übereinkommen wie das Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 und 1971 in einer nicht verschreibungsfreien Dosierung, oder

— das Arzneimittel kann bei anormalem Gebrauch ernsthafte Risiken des Medikamentenmissbrauchs in sich bergen, zur Sucht führen oder der Gefahr missbräuchlicher Verwendung für illegale Zwecke ausgesetzt sein, oder

— das Arzneimittel enthält einen Stoff, der aufgrund seiner Neuartigkeit oder seiner Eigenschaften als Vorsichtsmaßnahme der im ersten Gedankenstrich genannten Gruppe zugerechnet werden kann.

(3) Sehen die Mitgliedstaaten die Unterkategorie der Arzneimittel vor, die nur auf beschränkte ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, so tragen sie folgenden Faktoren Rechnung:

— 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,

— 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, oder

— das Arzneimittel ist für Patienten in ambulanter Behandlung bestimmt, seine Verwendung kann jedoch sehr schwer wiegende Folgen haben, was gegebenenfalls seine Verschreibung durch einen Facharzt und eine besondere Überwachung während der Behandlung erforderlich macht.

(4) Eine zuständige Behörde kann mit Rücksicht auf

a) die Einzel- bzw. die Tageshöchstdosis, die Wirkungsstärke, die pharmazeutische Darreichungsform, bestimmte Aufmachungen und/oder

b) andere von ihr angegebene Verwendungsbedingungen

Ausnahmen von der Anwendung der Absätze 1, 2 und 3 zulassen.

(5) Stuft eine zuständige Behörde ein Arzneimittel nicht in eine der in Artikel 70 Absatz 2 angegebenen Unterkategorien ein, so hat sie gleichwohl die Kriterien der Absätze 2 und 3 des vorliegenden Artikels zu berücksichtigen, um zu bestimmen, ob ein Arzneimittel in die Kate-

▼B

gorie der Arzneimittel, die nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, einzustufen ist.

Artikel 72

Ohne ärztliche Verschreibung dürfen diejenigen Arzneimittel abgegeben werden, die den in Artikel 71 aufgeführten Kriterien nicht entsprechen.

Artikel 73

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

▼M4

Artikel 74

Werden den zuständigen Behörden neue Erkenntnisse mitgeteilt, so überprüfen und ändern sie gegebenenfalls die Einstufung eines Arzneimittels unter Anwendung der in Artikel 71 genannten Kriterien.

Artikel 74a

Wurde eine Änderung der Einstufung eines Arzneimittels aufgrund signifikanter vorklinischer oder klinischer Versuche genehmigt, so nimmt die zuständige Behörde bei der Prüfung eines Antrags eines anderen Antragstellers oder Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Änderung der Einstufung desselben Stoffs während eines Zeitraums von einem Jahr nach Genehmigung der ersten Änderung nicht Bezug auf die Ergebnisse dieser Versuche.

▼B

Artikel 75

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission und den anderen Mitgliedstaaten jedes Jahr die Änderungen mit, die sie an dem in Artikel 73 genannten Verzeichnis vorgenommen haben.

TITEL VII

GROSSHANDEL MIT MEDIKAMENTEN

Artikel 76

►M4 (1) ◄ Unbeschadet des Artikels 6 treffen die Mitgliedstaaten alle erforderlichen Maßnahmen, damit in ihrem Gebiet nur Arzneimittel vertrieben werden, für die nach dem Gemeinschaftsrecht eine Genehmigung zum Inverkehrbringen erteilt worden ist.

▼M4

(2) Für die Zwecke des Großhandelsvertriebs und der Lagerung muss das Arzneimittel über eine gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder durch die zuständigen Behörden eines Mitgliedstaats gemäß dieser Richtlinie erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügen.

(3) Jeder Großhändler, der nicht Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist und ein Arzneimittel aus einem anderen Mitgliedstaat einführt, teilt diese Absicht dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in den das Arzneimittel eingeführt werden soll, mit. Im Falle von Arzneimitteln, für die keine Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurde, erfolgt die Unterrichtung der zuständigen Behörde unbeschadet ergänzender Verfahren nach den Rechtsvorschriften dieses Mitgliedstaats.

▼B

Artikel 77

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle erforderlichen Maßnahmen, um zu gewährleisten, dass der Großhandel mit Arzneimitteln vom Besitz einer Genehmigung zur Ausübung der Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers abhängig ist, in der angegeben ist, für welchen Ort sie gültig ist.

(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) Der Besitz einer Herstellungserlaubnis umfasst auch die Genehmigung zum Großhandelsvertrieb der Arzneimittel, auf die sich die Genehmigung erstreckt. Der Besitz einer Genehmigung zur Ausübung der Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers entbindet nicht von der Verpflichtung, eine Genehmigung zur Herstellung zu besitzen und die diesbezüglich festgelegten Bedingungen auch dann einzuhalten, wenn die Tätigkeit der Herstellung oder der Einfuhr nur nebenberuflich ausgeübt wird.

(4) Auf Ersuchen der Kommission oder eines Mitgliedstaats sind die Mitgliedstaaten gehalten, alle zweckdienlichen Auskünfte über die Einzelgenehmigungen, die sie gemäß Absatz 1 gewährt haben, zu erteilen.

(5) Die Kontrolle der zur Ausübung der Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers befugten Personen und die Kontrolle ihrer Räumlichkeiten unterliegen der Verantwortung des Mitgliedstaats, der die Genehmigung erteilt hat.

(6) Der Mitgliedstaat, der die Genehmigung gemäß Absatz 1 erteilt hat, setzt diese Genehmigung aus bzw. widerruft sie, wenn die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung nicht mehr erfüllt sind. Er setzt die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission davon unverzüglich in Kenntnis.

(7) Ist ein Mitgliedstaat der Auffassung, dass ein Inhaber einer von einem anderen Mitgliedstaat gemäß Absatz 1 erteilten Genehmigung die Genehmigungsvoraussetzungen nicht bzw. nicht mehr erfüllt, so setzt er die Kommission und den betroffenen anderen Mitgliedstaat davon unverzüglich in Kenntnis. Dieser trifft alle erforderlichen Maßnahmen und teilt der Kommission und dem erstgenannten Mitgliedstaat die getroffenen Entscheidungen und die Gründe dafür mit.

Artikel 78

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass das Verfahren zur Prüfung des Antrags auf Erteilung einer Großhandelsgenehmigung nicht länger als 90 Tage dauert, gerechnet vom Zeitpunkt des Eingangs des Antrags bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats.

Gegebenenfalls kann die zuständige Behörde vom Antragsteller alle erforderlichen Angaben betreffend die Genehmigungsvoraussetzungen verlangen. Macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so wird die in Unterabsatz 1 vorgesehene Frist so lange ausgesetzt, bis die erforderlichen ergänzenden Angaben vorliegen.

Artikel 79

Um die Großhandelsgenehmigung zu erlangen, muss der Antragsteller mindestens folgenden Anforderungen genügen:

a) Er muss über geeignete und ausreichende Räumlichkeiten, Anlagen und Einrichtungen verfügen, um eine ordnungsgemäße Lagerung und einen ordnungsgemäßen Vertrieb der Arzneimittel zu gewährleisten;

▼B

b) er muss über sachkundiges Personal, insbesondere einen eigens benannten Verantwortlichen verfügen, dessen Qualifikationen den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats genügen;

c) er muss sich verpflichten, die ihm gemäß Artikel 80 obliegenden Verpflichtungen einzuhalten.

Artikel 80

Der Inhaber einer Großhandelsgenehmigung muss mindestens folgenden Anforderungen genügen:

a) Er muss dafür sorgen, dass die Räumlichkeiten, Anlagen und Einrichtungen gemäß Artikel 79 Buchstabe a) den mit der Kontrolle beauftragten Bediensteten jederzeit zugänglich sind;

b) er darf sich seine Vorratsbestände an Arzneimitteln nur bei Personen beschaffen, die entweder selbst Inhaber einer Großhandelsgenehmigung sind oder die gemäß Artikel 77 Absatz 3 von dieser Genehmigung befreit sind;

c) er darf Arzneimittel nur an Personen liefern, die entweder selbst Inhaber einer Großhandelsgenehmigung sind oder die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind;

d) er muss 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 Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels erfolgt;

e) er muss für alle Ein- und Ausgänge Unterlagen in Form von Einkaufs-/Verkaufsrechnungen, in rechnergestützter Form oder in jeder sonstigen Form mit folgenden Mindestangaben aufbewahren:

— Zeitpunkt,

▼M4

— Name des Arzneimittels,

▼B

— eingegangene bzw. gelieferte Menge,

— Name und Anschrift des Lieferanten bzw. des Empfängers;

f) er muss die Unterlagen gemäß Buchstabe e) den zuständigen Behörden während eines Zeitraums von fünf Jahren zu Prüfungszwecken zur Verfügung halten;

g) er muss die in Artikel 84 festgelegten Grundsätze und Leitlinien guter Vertriebspraktiken für Arzneimittel einhalten.

▼M4

Artikel 81

Bei der Lieferung von Arzneimitteln an Apotheker und Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, legen 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.

Der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels und die Großhändler, die dieses in einem Mitgliedstaat tatsächlich in Verkehr gebrachte Arzneimittel vertreiben, stellen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels für Apotheken und zur Abgabe von Arznei-

▼M4

mitteln zugelassene Personen sicher, damit der Bedarf der Patienten in dem betreffenden Mitgliedstaat gedeckt ist.

Die Regelungen zur Durchführung dieses Artikels sollten 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.

▼B

Artikel 82

Bei allen Lieferungen von Arzneimitteln an Personen, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, muss der zugelassene Großhändler alle Unterlagen beifügen, denen sich Folgendes entnehmen lässt:

— Zeitpunkt,

▼M4

— Name und pharmazeutische Form des Arzneimittels,

▼B

— gelieferte Menge,

— Name und Anschrift des Lieferanten und des Empfängers.

Die Mitgliedstaaten treffen alle geeigneten Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind, Angaben machen können, mit denen sich der Vertriebsweg jedes einzelnen Medikaments zurückverfolgen lässt.

Artikel 83

Die Bestimmungen dieses Titels lassen die strengeren Anforderungen unberührt, die die Mitgliedstaaten an den Großhandelsvertrieb folgender Erzeugnisse stellen:

— Narkotika oder psychotrope Stoffe in ihrem Gebiet,

— Arzneimittel aus Blut,

— immunologische Arzneimittel,

— radioaktive Arzneimittel.

▼M4

Artikel 84

Die Kommission veröffentlicht Leitlinien für die gute Vertriebspraxis. Zu diesem Zweck konsultiert sie den Ausschuss für Humanarzneimittel und den durch die Entscheidung 75/320/EWG des Rates ([1]) eingesetzten Pharmazeutischen Ausschuss.

Artikel 85

Dieser Titel findet auf homöopathische Arzneimittel Anwendung.

([1]) ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 23.

▼B

TITEL VIII

WERBUNG

Artikel 86

(1) Im Sinne dieses Titels 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:

— die Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel,

— die Arzneimittelwerbung bei Personen, die zur Verschreibung oder zur Abgabe von Arzneimitteln befugt sind,

— den Besuch von Arzneimittelvertretern bei Personen, die zur Verschreibung oder zur Abgabe von Arzneimitteln befugt sind,

— die Lieferung von Arzneimittelmustern,

— Anreize zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln durch das Gewähren, Anbieten oder Versprechen von finanziellen oder materiellen Vorteilen, sofern diese nicht von geringem Wert sind,

— das Sponsern von Verkaufsförderungstagungen, an denen Personen teilnehmen, die zur Verschreibung oder zur Abgabe von Arzneimitteln befugt sind,

— das Sponsern wissenschaftlicher Kongresse, an denen Personen teilnehmen, die zur Verschreibung oder zur Abgabe von Arzneimitteln befugt sind, insbesondere die Übernahme der Reise- und Aufenthaltskosten dieser Personen.

(2) Dieser Titel betrifft nicht

— die Etikettierung und die Packungsbeilage, die den Bestimmungen des Titels V unterliegen,

— den Schriftwechsel und gegebenenfalls alle Unterlagen, die nicht Werbezwecken dienen und die zur Beantwortung einer konkreten Anfrage über ein bestimmtes Arzneimittel erforderlich sind,

— die konkreten Angaben und die Unterlagen, die beispielsweise Änderungen der Verpackung, Warnungen vor unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung sowie Verkaufskataloge und Preislisten betreffen, sofern diese keine Angaben über das Arzneimittel enthalten,

▼M4

— Informationen über die Gesundheit oder Krankheiten des Menschen, sofern darin nicht, auch nicht in indirekter Weise, auf ein Arzneimittel Bezug genommen wird.

▼B

Artikel 87

(1) Die Mitgliedstaaten untersagen die Werbung für ein Arzneimittel, für dessen Inverkehrbringen keine Genehmigung nach den Rechtsvorschriften der Gemeinschaft erteilt worden ist.

(2) Alle Elemente der Arzneimittelwerbung müssen mit den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vereinbar sein.

(3) Die Arzneimittelwerbung

— muss einen zweckmäßigen Einsatz des Arzneimittels fördern, indem sie seine Eigenschaften objektiv und ohne Übertreibung darstellt;

— darf nicht irreführend sein.

▼M4

Artikel 88

(1) Die Mitgliedstaaten verbieten die Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel, die

a) gemäß Titel VI nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen,

b) psychotrope Substanzen oder Suchtstoffe im Sinne internationaler Übereinkommen, wie die Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 und 1971, enthalten.

(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, kann Öffentlichkeitswerbung erfolgen.

(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.

(5) Das Verbot nach Absatz 1 gilt unbeschadet des Artikels 14 der Richtlinie 89/552/EWG.

(6) Die Mitgliedstaaten untersagen die direkte Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit durch die Industrie zum Zwecke der Verkaufsförderung.

TITEL VIIIa

INFORMATION UND WERBUNG

Artikel 88a

Die Kommission legt innerhalb von drei Jahren nach Inkrafttreten der Richtlinie 2004/726/EG dem Europäischen Parlament und dem Rat nach Konsultation der Patienten- und Verbraucherorganisationen, der Ärzte- und Apothekerorganisationen sowie der Mitgliedstaaten und der anderen beteiligten Parteien einen Bericht über die gegenwärtigen Praktiken im Informationsbereich vor, insbesondere über Informationen, die durch das Internet verbreitet werden, sowie über die Gefahren und Vorteile dieser Praktiken für die Patienten.

Nach der Prüfung dieser Daten arbeitet die Kommission gegebenenfalls Vorschläge für eine Informationsstrategie aus, durch die eine hochwertige, objektive, zuverlässige und werbungsfreie Information über Arzneimittel und andere Behandlungsmethoden sichergestellt werden soll, und befasst sich dabei auch mit der Frage der Haftung der Informationsquelle.

▼B

Artikel 89

(1) Unbeschadet des Artikels 88 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 Angaben enthalten:

— den Namen des Arzneimittels sowie die gebräuchliche Bezeichnung, wenn das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält;

— die für eine sinnvolle Verwendung des Arzneimittels unerlässlichen Informationen;

▼B

— eine ausdrückliche und gut erkennbare Aufforderung je nach Fall, die Hinweise auf der Packungsbeilage oder auf der äußeren Verpackung aufmerksam zu lesen.

▼M4

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass die Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel 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.

▼B

Artikel 90

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) nahe legen, dass die Wirkung des Arzneimittels ohne Nebenwirkungen garantiert wird oder einer anderen Behandlung oder einem anderen Arzneimittel entspricht oder überlegen ist;

c) nahe legen, dass die normale gute Gesundheit des Patienten durch die Verwendung des Arzneimittels verbessert werden könnte;

d) nahe legen, dass die normale gute Gesundheit des Patienten im Falle der Nichtverwendung des Arzneimittels beeinträchtigt werden könnte; dieses Verbot gilt nicht für Impfkampagnen im Sinne von Artikel 88 Absatz 4;

e) ausschließlich oder hauptsächlich für Kinder gelten;

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) nahe legen, die Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels sei darauf zurückzuführen, dass es sich um ein Naturprodukt handle;

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.

▼M4

———————

▼B

Artikel 91

(1) Jede Werbung für ein Arzneimittel bei den zu seiner Verschreibung oder Abgabe berechtigten Personen muss Folgendes enthalten:

— die wesentlichen Informationen im Einklang mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,

▼B

— die Einstufung des Arzneimittels hinsichtlich der Abgabe.

Die Mitgliedstaaten können ferner vorschreiben, dass diese Werbung den Einzelhandelsverkaufspreis oder Richttarif der verschiedenen Packungen und die Erstattungsbedingungen der Sozialversicherungsträger umfasst.

▼M4

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass die Werbung für ein Arzneimittel bei den zu seiner Verschreibung oder Abgabe berechtigten 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.

▼B

Artikel 92

(1) Alle Unterlagen über ein Arzneimittel, die im Rahmen der Verkaufsförderung für dieses Arzneimittel an die zur Verschreibung oder Abgabe berechtigten Personen abgegeben werden, müssen mindestens die in Artikel 91 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 erwähnten 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 93

(1) Die 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.

(2) Bei jedem Besuch müssen die Arzneimittelvertreter der besuchten Person für jedes Arzneimittel, das sie anbieten, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorlegen, die um die Informationen zum Verkaufspreis und zu den Erstattungsbedingungen im Sinne von Artikel 91 Absatz 1 ergänzt wurde, wenn dies nach den Rechtsvorschriften des Mitgliedstaats gestattet ist.

(3) Die Arzneimittelvertreter müssen der in Artikel 98 Absatz 1 genannten wissenschaftlichen Stelle alle Angaben über die Verwendung der Arzneimittel, für die sie Werbung treiben, vorlegen, insbesondere mit Bezug auf die unerwünschten Nebenwirkungen, die ihnen von den besuchten Personen mitgeteilt werden.

Artikel 94

(1) Im Rahmen der Verkaufsförderung für Arzneimittel bei den zu ihrer Verschreibung oder Abgabe berechtigten 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.

▼M4

(2) Der Repräsentationsaufwand im Zusammenhang mit Veranstaltungen zur Verkaufsförderung muss immer streng auf deren Hauptzweck begrenzt sein und darf nicht anderen Personen als Angehörigen der Gesundheitsberufe gelten.

▼B

(3) Die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigten Personen dürfen keine der aufgrund von Absatz 1 untersagten oder im Widerspruch zu Absatz 2 stehenden Anreize verlangen oder annehmen.

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

▼M4

Artikel 95

Die Bestimmungen des Artikels 94 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 Angehörigen der Gesundheitsberufe gelten.

▼B

Artikel 96

(1) Gratismuster dürfen nur ausnahmsweise unter folgenden Voraussetzungen an die zur Verschreibung berechtigten Personen abgegeben werden:

a) die Anzahl von Mustern von jedem Arzneimittel pro Jahr und je Verschreiber muss begrenzt sein;

b) jedes Muster darf nur auf schriftliches Ersuchen mit Datum und Unterschrift des Verschreibenden geliefert werden;

c) bei den Lieferanten der Muster muss ein angemessenes System für die Durchführung der Kontrolle und die Feststellung der Verantwortlichkeit bestehen;

▼M4

d) das Muster darf nicht größer sein als die kleinste im Handel erhältliche Packung;

▼B

e) das Muster muss die Aufschrift „unverkäufliches Gratisärztemuster“ oder eine Angabe mit gleicher Bedeutung tragen;

f) dem Muster ist eine Kopie der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beizufügen;

g) es dürfen keine Muster von Arzneimitteln abgegeben werden, die psychotrope Substanzen oder Suchtstoffe im Sinne der internationalen Übereinkommen, wie das Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 bis 1971, enthalten.

(2) Ferner können die Mitgliedstaaten die Abgabe von Mustern bestimmter Arzneimittel weiter einschränken.

Artikel 97

(1) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass geeignete und wirksame Mittel zur Überwachung der Arzneimittelwerbung verfügbar sind. Diese Mittel, die auf einem System der Vorabkontrolle beruhen können, müssen auf jeden Fall Rechtsvorschriften umfassen, denen zufolge Personen oder Stellen, die nach einzelstaatlichem Recht ein berechtigtes Interesse am Verbot einer gegen diesen Titel verstoßenden Werbung haben, gegen diese Werbung durch Erhebung einer Klage vor einer zuständigen Verwaltungsstelle vorgehen können, die befugt ist, entweder über Beschwerden zu entscheiden oder geeignete gerichtliche Schritte einzuleiten.

▼B

(2) Im Rahmen der in Absatz 1 genannten Rechtsvorschriften übertragen die Mitgliedstaaten den Gerichten oder Verwaltungsstellen die notwendigen Befugnisse, die es ihnen — falls sie diese Maßnahmen unter Berücksichtigung aller betroffenen Interessen und insbesondere des Allgemeininteresses für notwendig halten — ermöglichen,

— die Einstellung einer irreführenden Werbung anzuordnen oder geeignete Schritte einzuleiten, um die Einstellung dieser Werbung anordnen zu lassen oder

— 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,

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 Einzelverfahrens 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 Verwaltungsstellen Befugnisse übertragen, die es ihnen zur Beseitigung fortdauernder Wirkungen einer irreführenden Werbung, deren Einstellung durch rechtskräftige Entscheidung angeordnet worden ist, ermöglichen,

— zu verlangen, dass diese Entscheidung ganz oder teilweise in der ihnen als geeignet erscheinenden Form veröffentlicht wird,

— zu verlangen, dass außerdem eine Berichtigung veröffentlicht wird.

(5) Die Absätze 1 bis 4 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.

Artikel 98

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen errichtet innerhalb seines Unternehmens eine wissenschaftliche Stelle, die mit der Information über die von ihm in den Verkehr gebrachten Arzneimittel beauftragt wird.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

— hält ein Exemplar jedes von seinem Unternehmen verbreiteten Werbetextes sowie ein Datenblatt mit Angabe des Empfängers, der Verbreitungsart und des Datums der ersten Verbreitung zur Verfügung der für die Kontrolle der Arzneimittelwerbung verantwortlichen Behörden oder Stellen oder übermittelt ihnen diese Unterlagen,

— vergewissert sich, dass die von seinem Unternehmen durchgeführte Arzneimittelwerbung diesem Titel entspricht,

— prüft, ob die von seinem Unternehmen beschäftigten Arzneimittelvertreter sachgemäß ausgebildet sind und die ihnen aufgrund von Artikel 93 Absätze 2 und 3 obliegenden Verpflichtungen einhalten,

— gibt den mit der Kontrolle der Arzneimittelwerbung beauftragten Behörden oder Stellen die Informationen und die Hilfe, deren sie zur Durchführung ihres Auftrags bedürfen,

— sorgt dafür, dass die Anordnungen der für die Kontrolle der Arzneimittelwerbung verantwortlichen Behörden oder Stellen unverzüglich und vollständig befolgt werden.

▼M4

(3) Die Mitgliedstaaten untersagen nicht die gemeinsame Verkaufsförderung eines Arzneimittels durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und ein oder mehrere von diesem benannte Unternehmen.

▼B

Artikel 99

Die Mitgliedstaaten treffen geeignete Maßnahmen, um die Anwendung der Bestimmungen dieses Titels sicherzustellen, und legen insbesondere die Sanktionen fest, die bei Verstößen gegen die zur Durchführung dieses Titels erlassenen Bestimmungen anzuwenden sind.

▼M4

Artikel 100

Die Werbung für homöopathische Arzneimittel im Sinne des Artikels 14 Absatz 1 unterliegt den Bestimmungen des vorliegenden Titels mit Ausnahme des Artikels 87 Absatz 1.

Jedoch dürfen nur die Angaben gemäß Artikel 69 Absatz 1 in der Werbung für diese Arzneimittel verwendet werden.

▼B

TITEL IX

PHARMAKOVIGILANZ

Artikel 101

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit Ärzte und andere Angehörige der Gesundheitsberufe vermutete Nebenwirkungen den zuständigen Behörden melden.

▼M4

Die Mitgliedstaaten können bestimmte Anforderungen für Ärzte und Angehörige von Gesundheitsberufen in Bezug auf die Meldung vermuteter schwerwiegender oder unerwarteter Nebenwirkungen erlassen.

Artikel 102

Um die Annahme geeigneter und harmonisierter Verwaltungsentscheidungen bezüglich der innerhalb der Gemeinschaft genehmigten Arzneimittel unter Berücksichtigung der über Nebenwirkungen von Arzneimitteln unter normalen Gebrauchsbedingungen erhaltenen Informationen sicherzustellen, betreiben die Mitgliedstaaten ein Arzneimittel-Überwachungssystem (Pharmakovigilanz-System). Dieses System dient der Sammlung von für die Arzneimittelüberwachung nützlichen Informationen, insbesondere von Informationen über Nebenwirkungen beim Menschen, und der wissenschaftlichen Auswertung dieser Informationen.

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete Informationen, die mit Hilfe dieses Systems ermittelt wurden, an die anderen Mitgliedstaaten und die Agentur weitergegeben werden. Diese Informationen werden in der in Artikel 57 Absatz 1 Unterabsatz 2 Buchstabe l) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgesehenen Datenbank gespeichert und können ständig von allen Mitgliedstaaten und unverzüglich von der Öffentlichkeit eingesehen werden.

In diesem System werden auch sämtliche verfügbare Informationen über unsachgemäßen Gebrauch und Missbrauch von Arzneimitteln berücksichtigt, die Auswirkungen auf die Bewertung der Vorteile und Risiken der Arzneimittel haben können.

▼M4

Artikel 102a

Die Verwaltung der Mittel für die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, dem Betrieb der Kommunikationsnetze und der Marktaufsicht wird ständig von den zuständigen Behörden kontrolliert, damit ihre Unabhängigkeit gewährleistet ist.

▼B

Artikel 103

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

▼M4

Diese qualifizierte Person ist in der Gemeinschaft ansässig und für Folgendes verantwortlich:

▼B

a) ein System einzurichten und zu führen, mit dem sichergestellt wird, dass Informationen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die dem Personal des Unternehmens, einschließlich seines Verkaufspersonals und seiner Vertreter mitgeteilt werden, gesammelt und zusammengestellt werden, damit sie an zumindest einer Stelle verfügbar sind;

b) die in Artikel 104 genannten Berichte für die zuständigen Behörden in der von diesen festgelegten Form und in Einklang mit dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten Leitfaden zu erstellen;

c) sicherzustellen, dass alle Ersuchen der zuständigen Behörden auf Erteilung zusätzlicher Informationen für die Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Arzneimittels vollständig und rasch beantwortet werden, einschließlich der Erteilung von Informationen über das Umsatz- oder Verschreibungsvolumen für das betreffende Arzneimittel;

d) die zuständigen Behörden über jegliche weitere Bewertung der Vorteile und Risiken eines Arzneimittels, einschließlich der Informationen über Unbedenklichkeitstudien nach der Genehmigung, zu unterrichten.

▼M4

Artikel 104

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

Von Ausnahmefällen abgesehen, werden diese Nebenwirkungen gemäß dem Leitfaden nach Artikel 106 Absatz 1 in Form eines Berichts elektronisch übermittelt.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, mit.

(3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst alle weiteren vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die den Kriterien für die Berichterstattung gemäß dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten Leitfaden entsprechen und von denen er vernünftigerweise Kenntnis haben konnte, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, mit.

(4) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass alle vermuteten schwerwiegenden unerwarteten Nebenwir-

▼M4

kungen und jede vermutete Übertragung von Krankheitserregern durch ein Arzneimittel, die in einem Drittland auftreten, gemäß dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten Leitfaden unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der Agentur und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel genehmigt wurde, mitgeteilt werden.

(5) Bei Arzneimitteln, die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG oder der in den Artikel 28 und 29 der vorliegenden Richtlinie vorgesehenen Verfahren genehmigt wurden, sowie bei Arzneimitteln, die Gegenstand der Verfahren nach den Artikeln 32, 33 und 34 der vorliegenden Richtlinie waren, sorgt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abweichend von den Absätzen 2, 3 und 4 zusätzlich dafür, dass alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft auftreten, so mitgeteilt werden, dass diese Informationen dem Referenzmitgliedstaat oder einer zuständigen Behörde, die als Referenzmitgliedstaat auftritt, zugänglich sind. Der Referenzmitgliedstaat übernimmt die Verantwortung für die Analyse und Überwachung derartiger Nebenwirkungen.

(6) Sofern keine anderen Anforderungen als Bedingung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder später in Übereinstimmung mit dem Leitfaden gemäß Artikel 106 Absatz 1 festgelegt wurden, werden die Berichte über alle Nebenwirkungen den zuständigen Behörden in Form eines regelmäßigen aktualisierten Berichts über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln auf Ersuchen unverzüglich oder mindestens alle sechs Monate nach Erteilung der Genehmigung bis zum Inverkehrbringen übermittelt. Ferner werden regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit auf Ersuchen unverzüglich oder mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach dem ersten Inverkehrbringen und einmal jährlich in den folgenden zwei Jahren übermittelt. Danach werden die Berichte in Abständen von drei Jahren oder auf Ersuchen unverzüglich übermittelt.

Die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln umfassen auch eine wissenschaftliche Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

▼M7

(7) Die Kommission kann Absatz 6 im Lichte der bei dessen Anwendung gewonnenen Erfahrungen ändern. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie wird nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼M4

(8) Nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen kann der Inhaber dieser Genehmigung die Änderung der in Absatz 6 genannten Fristen nach dem Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission ([1]) beantragen.

(9) Der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen darf im Zusammenhang mit seinem genehmigten Arzneimittel keine die Pharmakovigilanz betreffenden Informationen ohne vorherige oder gleichzeitige Mitteilung an die zuständige Behörde öffentlich bekannt machen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt auf jeden Fall sicher, dass solche Informationen in objektiver und nicht irreführender Weise dargelegt werden.

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die diesen Verpflichtungen nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.

([1]) ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 1.

▼M4

Artikel 105

(1) Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission ein Datennetz ein, das den Austausch von Pharmakovigilanzdaten über Arzneimittel, die in der Gemeinschaft vertrieben werden, vereinfacht, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen.

(2) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass Berichte über vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen, die in ihrem Hoheitsgebiet aufgetreten sind, der Agentur und den anderen Mitgliedstaaten unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, übermittelt werden, und nutzen dafür das in Absatz 1 genannte Netz.

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

Artikel 106

(1) Um den Informationsaustausch auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz in der Gemeinschaft zu erleichtern, erstellt die Kommission in Absprache mit der Agentur, den Mitgliedstaaten und den interessierten Parteien einen Leitfaden über die Erfassung, Überprüfung und Vorlage von Berichten über Nebenwirkungen, einschließlich der technischen Anforderungen an den elektronischen Austausch von Pharmakovigilanzdaten gemäß international vereinbarten Formaten, und veröffentlicht einen Verweis auf die international anerkannte medizinische Terminologie.

In Übereinstimmung mit dem Leitfaden verwenden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der Übermittlung der Berichte über Nebenwirkungen die international anerkannte medizinische Terminologie.

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

(2) Zur Auslegung der in Artikel 1 Nummern 11 bis 16 genannten Begriffsbestimmungen und der Prinzipien des vorliegenden Titels werden der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die zuständigen Behörden auf den in Absatz 1 genannten Leitfaden verwiesen.

Artikel 107

(1) Erwägt ein Mitgliedstaat infolge der Prüfung von Pharmakovigilanzdaten die Aussetzung, den Widerruf oder die Änderung einer Genehmigung im Einklang mit dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten Leitfaden, so unterrichtet er die Agentur, die anderen Mitgliedstaaten und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich davon.

(2) Ist eine Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit dringend erforderlich, so kann der betreffende Mitgliedstaat die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels aussetzen, sofern die Agentur, die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten hiervon spätestens am nächsten Werktag unterrichtet werden.

Wird die Agentur gemäß Absatz 1 über eine Aussetzung oder einen Widerruf oder gemäß Unterabsatz 1 des vorliegenden Absatzes informiert, so gibt der Ausschuss sein Gutachten innerhalb einer entsprechend der Dringlichkeit der Angelegenheit festzulegenden Frist ab. In

▼M4

Bezug auf eine Änderung kann der Ausschuss auf Ersuchen eines Mitgliedstaats ein Gutachten abgeben.

Die Kommission kann auf der Grundlage dieses Gutachtens die Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel vertrieben wird, auffordern, sofort vorläufige Maßnahmen zu ergreifen.

▼M7

Die Entscheidung über die endgültigen Maßnahmen betreffend das Arzneimittel wird nach dem in Artikel 121 Absatz 3 genannten Verwaltungsverfahren getroffen.

Artikel 108

Die Kommission nimmt jede Änderung vor, die zur Anpassung der Artikel 101 bis 107 an den Stand der Wissenschaft und der Technik erforderlich ist. Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼B

TITEL X

BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ARZNEIMITTEL AUS MENSCHLICHEM BLUT ODER BLUTPLASMA

▼M1

Artikel 109

Für die Sammlung und Testung von menschlichem Blut und menschlichem Blutplasma gilt die Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG ([1]).

▼B

Artikel 110

Die Mitgliedstaaten treffen alle sachdienlichen Maßnahmen, damit die Selbstversorgung der Gemeinschaft mit menschlichem Blut und Blutplasma gefördert wird. Zu diesem Zweck ermutigen sie die freiwillige, unentgeltliche Blut- und Blutplasmaspende und treffen die sachdienlichen Maßnahmen zur Förderung der Erzeugung und Verwendung von Erzeugnissen aus menschlichem Blut oder Blutplasma, das aus freiwilligen, unentgeltlichen Blutspenden stammt. Sie unterrichten die Kommission über die ergriffenen Maßnahmen.

TITEL XI

ÜBERWACHUNG UND SANKTIONEN

Artikel 111

▼M4

(1) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich durch wiederholte und erforderlichenfalls unangemeldete Inspektionen sowie gegebenenfalls durch die Durchführung von Stichprobenkontrollen, mit denen ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein zu diesem Zweck benanntes Labor beauftragt wird, davon, dass die gesetzlichen Vorschriften über Arzneimittel eingehalten werden.

Die zuständige Behörde kann ferner unangemeldete Inspektionen in den Räumlichkeiten der Hersteller von als Ausgangsstoffe verwendeten

([1]) ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30.

▼M4

Wirkstoffen oder in den Räumlichkeiten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchführen, wenn Verdachtsgründe für einen Verstoß gegen die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis nach Artikel 47 bestehen. Diese Inspektionen können auch auf Antrag eines Mitgliedstaats, der Kommission oder der Agentur durchgeführt werden.

Um die Übereinstimmung der im Hinblick auf die Erteilung eines Konformitätszertifikats eingereichten Daten mit den Monografien des Europäischen Arzneibuchs zu überprüfen, kann sich das Organ für Standardisierung der Nomenklatur und der Qualitätsnormen im Sinne des Übereinkommens über die Ausarbeitung eines Europäischen Arzneibuchs ([1]) (Europäische Direktion für die Arzneimittelqualität) an die Kommission oder die Agentur wenden und um eine derartige Inspektionen ersuchen, wenn der betreffende Ausgangsstoff in einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs aufgeführt wird.

Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats kann bei einem Hersteller von Ausgangsstoffen auf besondere Anfrage des Herstellers selbst eine Inspektion vornehmen.

Diese Inspektionen werden von Bediensteten der zuständigen Behörden durchgeführt; diese Bediensteten müssen befugt sein,

a) die Herstellungs- oder Handelsbetriebe der Hersteller von Arzneimitteln oder von als Ausgangsstoffe verwendeten Wirkstoffen sowie die Laboratorien zu inspizieren, die vom Inhaber der Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 20 mit der Durchführung der Kontrollen beauftragt worden sind;

b) Proben zu entnehmen, auch damit ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor eine unabhängige Analyse durchführen kann;

c) alle Unterlagen einzusehen, die sich auf den Gegenstand der Inspektion beziehen, jedoch vorbehaltlich der am 21. Mai 1975 in den Mitgliedstaaten geltenden Bestimmungen, die dieses Recht in Bezug auf die Angaben über die Herstellungsweise einschränken;

d) die Räumlichkeiten, Aufzeichnungen und Unterlagen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder anderer Unternehmen, die vom Inhaber dieser Genehmigung mit den in Titel IX und insbesondere den Artikeln 103 und 104 beschriebenen Tätigkeiten beauftragt wurden, zu inspizieren.

▼B

(2) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die zur Herstellung immunologischer Arzneimittel verwendeten Verfahren ordnungsgemäß validiert werden und eine dauerhafte Übereinstimmung der Chargen erreicht wird.

▼M4

(3) Die Bediensteten der zuständigen Behörde erstatten nach jeder der in Absatz 1 genannten Inspektionen Bericht darüber, ob der Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel gemäß Artikel 47 oder gegebenenfalls die Anforderungen der Artikel 101 bis 108 einhält. Der überprüfte Hersteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird über den Inhalt der betreffenden Berichte informiert.

(4) Unbeschadet etwaiger Abkommen zwischen der Gemeinschaft und Drittländern kann ein Mitgliedstaat, die Kommission oder die Agentur einen in einem Drittland ansässigen Hersteller auffordern, sich einer Inspektion nach Absatz 1 zu unterziehen.

(5) Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion gemäß Absatz 1 wird dem Hersteller ein Zertifikat über die gute Herstellungspraxis ausgestellt, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis führt, dass dieser Her-

([1]) ABl. L 158 vom 25.6.1994, S. 19.

▼M4

steller die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis des Gemeinschaftsrechts einhält.

Werden die Inspektionen im Rahmen des Verfahrens zur Zertifizierung betreffend die Monografien des Europäischen Arzneibuches durchgeführt, so wird ein Zertifikat ausgestellt.

(6) Die Mitgliedstaaten registrieren die von ihnen ausgestellten Zertifikate über die gute Herstellungspraxis in einer von der Agentur im Namen der Gemeinschaft geführten gemeinschaftlichen Datenbank.

(7) Führt die Inspektion nach Absatz 1 zu dem Ergebnis, dass der Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis des Gemeinschaftsrechts nicht einhält, so wird diese Information in der gemeinschaftlichen Datenbank nach Absatz 6 registriert.

▼B

Artikel 112

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls der Inhaber der Herstellungserlaubnis nachweist, dass die Kontrollen der Arzneimittel und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte gemäß den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Methoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe h) durchgeführt worden sind.

Artikel 113

Zur Durchführung von Artikel 112 können die Mitgliedstaaten von den Herstellern immunologischer Arzneimittel und von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma fordern, dass sie einer zuständigen Behörde Abschriften aller von einer sachkundigen Person gemäß Artikel 51 unterzeichneten Kontrollberichte vorlegen.

Artikel 114

(1) Wo er dies im Interesse der öffentlichen Gesundheit für erforderlich hält, kann der Mitgliedstaat verlangen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei

— lebenden Vakzinen,

— für die Primärimmunisierung von Kleinkindern oder anderen Risikogruppen verwendeten immunologischen Arzneimitteln,

— Immunisierungsprogrammen im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens verwendeten immunologischen Arzneimitteln,

— oder bei immunologischen Arzneimitteln, die neu sind oder mit Hilfe neuartiger oder veränderter Techniken hergestellt werden oder für einen bestimmten Hersteller neu sind, während eines in der Regel in der Genehmigung für das Inverkehrbringen festgelegten Übergangszeitraums

►M4 einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benannten Labor ◄ Proben von jeder Charge einer Gesamtmenge und/oder eines Arzneimittels zur Prüfung vor der Freigabe für das Inverkehrbringen vorlegt, es sei denn, die Charge ist in einem anderen Mitgliedstaat hergestellt und von der zuständigen Behörde dieses anderen Mitgliedstaats vorher geprüft und mit den genehmigten Spezifikationen konform erklärt worden. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass alle derartigen Untersuchungen innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Proben abgeschlossen sind.

(2) Wenn dies die Rechtsvorschriften eines Mitgliedstaats im Interesse der öffentlichen Gesundheit vorsehen, können die zuständigen Behörden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

▼B

von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma, verlangen, dass er Proben jeder Ausgangs- und/oder fertigen Produktionscharge zur Prüfung durch ►M4 ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor ◄ vor Freigabe des Inverkehrbringens vorlegt, sofern die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats die betreffende Charge nicht zuvor geprüft und mit den genehmigten Spezifikationen konform erklärt haben. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass alle derartigen Untersuchungen innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Proben abgeschlossen sind.

Artikel 115

Die Mitgliedstaaten treffen alle sachdienlichen Maßnahmen, damit die bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma verwendeten Fertigungs- und Reinigungsverfahren ordnungsgemäß validiert werden und permanent gewährleisten, dass die Chargen übereinstimmen und dass — soweit dies nach dem Stand der Technik möglich ist — keine spezifischen Viren vorhanden sind. Dazu muss der Hersteller den zuständigen Behörden das von ihm angewandte Verfahren zur Verringerung oder Beseitigung der pathogenen Viren, die durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma übertragen werden können, mitteilen. Die zuständigen Behörden können Proben der Ausgangs- und/oder fertigen Arzneimittelcharge einem staatlichen oder einem für diesen Zweck benannten Laboratorium während der Prüfung des Antrags gemäß Artikel 19 oder nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Prüfung vorlegen.

▼M4

Artikel 116

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung aus, nehmen sie zurück, widerrufen oder ändern sie, wenn sie der Ansicht sind, dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ungünstig ist oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene quantitative und qualitative Zusammensetzung aufweist. Die therapeutische Wirksamkeit fehlt, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

Die Genehmigung wird ebenfalls ausgesetzt, zurückgenommen, widerrufen oder geändert, wenn sich herausstellt, dass die den Antrag stützenden Angaben gemäß den Artikeln 8, 10, 10a, 10b, 10c und 11 unrichtig sind oder nicht gemäß Artikel 23 geändert wurden, oder wenn die in Artikel 112 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden.

▼B

Artikel 117

▼M4

(1) Die Mitgliedstaaten treffen unbeschadet der Maßnahmen nach Artikel 116 alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Abgabe eines Arzneimittels untersagt und dieses aus dem Verkehr gezogen wird, falls feststeht, dass

a) das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder

b) die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt oder

c) das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter den genehmigten Verwendungsbedingungen ungünstig ist oder

d) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist oder

▼M4

e) die Kontrollen der Arzneimittel und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte nicht durchgeführt worden sind oder ein anderes Erfordernis oder eine andere Voraussetzung für die Erteilung der Herstellungsgenehmigung nicht erfüllt worden ist.

▼B

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

Artikel 118

(1) Die zuständige Behörde setzt bei einer Gruppe von Zubereitungen oder allen diesen Arzneimitteln die Herstellungserlaubnis aus oder widerruft sie bzw. nimmt sie zurück, wenn eine der Anforderungen nach Artikel 41 nicht mehr erfüllt ist.

(2) Werden die Bestimmungen der Artikel 42, 46, 51 und 112 nicht eingehalten, so kann die zuständige Behörde neben den Maßnahmen nach Artikel 117 entweder die Herstellung von Arzneimitteln unterbrechen oder die Einfuhr dieser Arzneimittel mit Herkunft aus Drittländern aussetzen oder die Herstellungserlaubnis für eine Gruppe von Arzneimitteln oder alle diese Arzneimittel aussetzen oder zurücknehmen.

▼M4

Artikel 119

Die Bestimmungen dieses Titels finden auf homöopathische Arzneimittel Anwendung.

▼B

TITEL XII

STÄNDIGER AUSSCHUSS

▼M7

Artikel 120

Die Kommission ist befugt, Änderungen an Anhang I vornehmen, um diesen an den Stand der Wissenschaft und der Technik anzupassen. Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼M4

Artikel 121

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

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

Der Zeitraum nach Artikel 5 Absatz 6 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf drei Monate festgesetzt.

▼M7

(2a) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 5a Absätze 1 bis 4 sowie Artikel 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

▼M4

(3) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 4 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

Der Zeitraum nach Artikel 4 Absatz 3 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf einen Monat festgesetzt.

▼M7

(4) Die Geschäftsordnung des Ständigen Ausschusses wird veröffentlicht.

▼B

TITEL XIII

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

▼M4

Artikel 122

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die betreffenden zuständigen Behörden einander die Informationen mitteilen, durch die sichergestellt wird, dass die der Erteilung der Genehmigungen gemäß den Artikeln 40 und 77, der Zertifikate nach Artikel 111 Absatz 5 oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen eingehalten werden.

(2) Auf begründeten Antrag leiten die Mitgliedstaaten die in Artikel 111 Absatz 3 genannten Berichte unverzüglich an die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats weiter.

(3) Die gemäß Artikel 111 Absatz 1 erzielten Schlussfolgerungen gelten in der gesamten Gemeinschaft.

Hat jedoch in Ausnahmefällen ein Mitgliedstaat aus Gründen der öffentlichen Gesundheit Bedenken gegen die Schlussfolgerungen, die im Anschluss an eine Inspektion nach Artikel 111 Absatz 1 erzielt wurden, so unterrichtet dieser Mitgliedstaat unverzüglich die Kommission und die Agentur. Die Agentur unterrichtet die betroffenen Mitgliedsstaaten.

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 betreffende Inspektor kann von zwei Inspektoren aus von dem Streitfall nicht betroffenen Mitgliedstaaten begleitet werden.

▼B

Artikel 123

(1) Jeder Mitgliedstaat trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Entscheidungen über die Genehmigung für das Inverkehrbringen, deren Versagung oder Widerruf bzw. Zurücknahme, über die Aufhebung von Entscheidungen über die Versagung oder den Widerruf bzw. die Zurücknahme von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, über das Verbot der Abgabe sowie über die Zurückziehung aus dem Verkehr der Agentur unter Angabe von Gründen unverzüglich bekannt gegeben werden.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist verpflichtet, den betreffenden Mitgliedstaaten unverzüglich alle von ihm getroffenen Maßnahmen zur Aussetzung des Inverkehrbringens eines Arzneimittels oder dessen Rücknahme vom Markt mitzuteilen, wobei er ihnen die Gründe hierfür angibt, wenn diese Maßnahmen die Wirksamkeit eines Arzneimittels oder den Schutz der öffentlichen Gesundheit betreffen. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass diese Information der Agentur mitgeteilt wird.

(3) Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, dass gemäß den Absätzen 1 und 2 getroffene Maßnahmen, die den Schutz der öffentlichen Ge-

▼B

sundheit in Drittländern beeinträchtigen können, unverzüglich in geeigneter Weise der Weltgesundheitsorganisation mitgeteilt werden, wobei der Agentur eine Kopie zu übermitteln ist.

(4) Die Kommission veröffentlicht jedes Jahr ein Verzeichnis der in der Gemeinschaft verbotenen Arzneimittel.

Artikel 124

Die Mitgliedstaaten tauschen untereinander alle notwendigen Informationen zur Gewährleistung der Qualität und Unbedenklichkeit der in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Arzneimittel aus, insbesondere die in den Artikeln 122 und 123 genannten Informationen.

Artikel 125

Jede in dieser Richtlinie vorgesehene Entscheidung der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten muss eingehend begründet werden.

Sie wird dem Betreffenden unter Angabe der nach dem geltenden Recht vorgesehenen Rechtsbehelfe und der Frist für die Einlegung dieser Rechtsbehelfe mitgeteilt.

▼M4

Entscheidungen über die Erteilung oder den Widerruf einer Genehmigung für das Inverkehrbringen sind öffentlich zugänglich zu machen.

▼B

Artikel 126

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen darf nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen versagt, ausgesetzt oder widerrufen werden.

Die 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 Zurückziehung aus dem Verkehr dürfen nur aus in den Artikel 117 und 118 aufgeführten Gründen getroffen werden.

▼M4

Artikel 126a

(1) Liegt keine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vor, das gemäß dieser Richtlinie in einem anderen Mitgliedstaat genehmigt wurde, und ist auch kein entsprechender Antrag anhängig, so kann ein Mitgliedstaat das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels aus Gründen der öffentlichen Gesundheit genehmigen.

(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 Titel V, VI, VIII, IX und XI, erfüllt sind.

(3) Vor Erteilung einer solchen Genehmigung

a) unterrichtet der Mitgliedstaat den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem Mitgliedstaat, in dem das betreffende Arzneimittel genehmigt ist, von dem Vorhaben, gemäß diesem Artikel eine Genehmigung für das betreffende Arzneimittel zu erteilen, und

b) ersucht der Mitgliedstaat die zuständige Behörde in jenem Staat, eine Kopie des in Artikel 21 Absatz 4 genannten Beurteilungsberichts und der geltenden Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels zur Verfügung zu stellen.

(4) Die Kommission erstellt ein öffentlich zugängliches Register der nach Absatz 1 genehmigten Arzneimittel. Die Mitgliedstaaten unterrich-

▼M4

ten die Kommission, wenn ein Arzneimittel nach Absatz 1 genehmigt wird oder wenn die Geltungsdauer einer Genehmigung nach Absatz 1 endet, und teilen ihr den Namen oder die Firma und die ständige Anschrift des Genehmigungsinhabers mit. Die Kommission ändert das Arzneimittelregister entsprechend und macht das Register auf ihrer Website zugänglich.

(5) Die Kommission legt dem Europäischen Parlament und dem Rat spätestens am 30. April 2008 einen Bericht über die Anwendung dieser Bestimmung im Hinblick auf einen Vorschlag für etwaige erforderliche Änderungen vor.

Artikel 126b

Im Hinblick auf die Gewährleistung von Unabhängigkeit und Transparenz stellen die Mitgliedstaaten sicher, dass Bedienstete ihrer Zulassungsbehörden, Berichterstatter und Sachverständige, die mit der Genehmigung und Überwachung von Arzneimitteln befasst sind, keinerlei finanzielle oder sonstige Interessen in der pharmazeutischen Industrie haben, die ihre Neutralität beeinflussen könnten. Diese Personen geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen ab.

Darüber hinaus tragen die Mitgliedstaaten dafür Sorge, dass die zuständige Behörde ihre Geschäftsordnung und die ihrer Ausschüsse, 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.

▼B

Artikel 127

(1) Auf Antrag des Herstellers, des Ausführers oder der Behörden eines einführenden Drittlandes bescheinigen die Mitgliedstaaten, dass sich der Hersteller eines Arzneimittels im Besitz der Herstellungserlaubnis befindet. Bei der Ausgabe solcher Bescheinigungen halten die Mitgliedstaaten folgende Bedingungen ein:

a) Sie beziehen sich auf die geltenden Verwaltungsbestimmungen der Weltgesundheitsorganisation.

b) Für zur Ausfuhr bestimmte Arzneimittel, die in ihrem Gebiet bereits zugelassen sind, stellen sie die gemäß Artikel 21 genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereit.

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

▼M4

Artikel 127a

Soll ein Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt werden und verweist der Wissenschaftliche Ausschuss in seinem Gutachten auf empfohlene Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Verwendung des Arzneimittels im Sinne des Artikels 9 Absatz 4 Buchstabe c) jener Verordnung, so ergeht nach dem in den Artikeln 33 und 34 dieser Richtlinie vorgesehenen Verfahren ein Beschluss an die Mitgliedstaaten über die Umsetzung dieser Bedingungen oder Beschränkungen.

Artikel 127b

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete Sammelsysteme für nicht verwendete oder abgelaufene Arzneimittel bestehen.

▼B

TITEL XIV

SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 128

Die Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG, 75/319/EWG, 89/342/EWG, 89/343/EWG, 89/381/EWG, 92/25/EWG, 92/26/EWG, 92/27/EWG, 92/28/EWG und 92/73/EWG, in der Fassung der in Anhang II Teil A aufgeführten Richtlinien, werden unbeschadet der Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der in Anhang II Teil B genannten Umsetzungsfristen aufgehoben.

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

Artikel 129

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

Artikel 130

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

▼M2

ANHANG I

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. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Beschriftung und Packungsbeilage

1.3.1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1.3.2. Beschriftung und Packungsbeilage

1.3.3. Modelle (*Mock-ups*) und Muster

1.3.4. In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels

1.4. Angaben zu den Sachverständigen

1.5. Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten

1.6. Umweltverträglichkeitsprüfung

2. Modul 2: Zusammenfassungen

2.1. Gesamtinhaltsverzeichnis

2.2. Einführung

2.3. Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität

2.4. Präklinische Übersicht

2.5. Klinische Übersicht

2.6. Präklinische 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

▼M2

3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels . . .

4. Modul 4: Präklinische 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 bei Anträgen 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 . . .

▼M2

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 . . . .

3.2.1.3. . . . .

3.2.1.4. . . . .

3.2.1.5. . . . .

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 . . . .

▼M2

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 . . . . . .

▼M2

Einführung und allgemeine Grundlagen

(1) Die Angaben und Unterlagen, die einem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 präklinische 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, Unbedenklichkeit 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 Monografienund 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

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln).

([2]) ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.

▼M2

von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln [1] 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 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) Präklinische (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 [2] sowie in der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) [3] 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 [4] und (EG) Nr. 1085/2003 [5] 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung, 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.

---

[1] ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.
[2] ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 29.
[3] ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35.
[4] Siehe Seite 1 dieses Amtsblatts.
[5] Siehe Seite 24 dieses Amtsblatts.

▼M2

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.

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 Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels 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 Antrags 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. **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage**

1.3.1. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*

Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gemäß Artikel 11 vorschlagen.

1.3.2. *Etikettierung und Packungsbeilage*

Es ist ein Textvorschlag für die Etikettierung auf der Primärverpackung und auf der äußeren Umhüllung sowie für die Packungsbeilage vorzulegen. Dabei sind die verbindlichen Auflagen, die in Titel V über die Etikettierung 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 Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels*

Den administrativen Daten des Antragsformulars sind gegebenenfalls Abschriften aller in den Mitgliedstaaten bereits genehmigten Zusammenfassungen der der Merkmale des Arzneimittels 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, präklinische Dokumentation bzw. kli-

▼M2

nische 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 präklinischer 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. **Umweltverträglichkeitsprüfung**

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 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates ([1]) 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 schriftlicher 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 Umweltverträglichkeitsprüfung auf der Grundlage der in den Anhängen III und IV derselben Richtlinie genannten Angaben,

— eine unter Berücksichtigung aller vorstehend genannten Informationen und der Umweltverträglichkeitsprüfung 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung 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.

([1]) ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

▼M2

2. MODUL 2: ZUSAMMENFASSUNGEN

Zweck dieses Moduls ist es, die chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten, die präklinischen 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 (präklinische Dokumentation) und Modul 5 (klinische Dokumentation) vorliegt.

Die in Modul 2 enthaltenen Informationen sind entsprechend dem Format, Inhalt und Nummerierungssystem vorzulegen, die in Band 2B 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.

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. **Präklinische Übersicht**

Hier ist eine integrierte kritische Einschätzung der anhand von Tierversuchen oder in vitro Versuchen vorgenommenen präklinischen 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 präklinischen Studien verwendeten Prüfpräparat und dem künftigen Handelspräparat haben.

Im Falle biologischer Arzneimittel ist die Vergleichbarkeit des in präklinischen 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 präklinischen 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 Arznei-

▼M2

mittels, 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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. **Präklinische 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 detailierte, 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

▼M2

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

— Stabilitätssdaten

— *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,

▼M2

— 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

▼M2

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, so dass sie sich auf Aufforderung der zuständigen Behörde in Kontrolltests 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 Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels muss den Behörden des betreffenden Arzneibuchs alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikation 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 bei der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines) 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 die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines) 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,

▼M2

(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 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 Hinweisen zur Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathitis tierischen Ursprungs im Einklang stehen. Der Nachweis der Übereinstimmung mit diesen Hinweisen kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, das von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität (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 Monographie 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) Die CE-Kennzeichnung, die in den Rechtsvorschriften der Gemeinschaft für Medizinprodukte vorgeschrieben ist, ist falls zutreffend und erforderlich vorzulegen.

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelelemente zu richten:

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 ist 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.

▼M2

Bei biologischen Arzneimitteln, ist unter einem Ausganggstoff 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 biologische 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 biologischer 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 und 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 Hinweisen über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathitis tierischen Ursprungs entspricht.

Beim Einsatz von Zellbänken ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl 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 ver-

▼M2

wenden, 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.

▼M2

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,

— der 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 ([1]), 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 ([2]), 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. Volumenneinheit zu nennen.

▼C1

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

([1]) ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18.
([2]) ABl. L 237 vom 10.9.1994, S. 13.

▼M2

Für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den in einem der Mitgliedstaaten erstmals ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten genehmigten 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 präklinischen 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.

▼M2

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, so dass 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.

▼M2

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 Hinweise über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathitis tierischen Ursprungs 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 präklinischen 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 Ma-

▼M2

terialien 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: PRÄKLINISCHE 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 (präklinisch)

    — sonstige pharmakokinetische Studien

  — *Toxikologie*

    — Toxizität bei einmaliger Verabreichung

    — Toxizität bei wiederholter Verabreichung

    — Genotoxizität

      — in vitro

      — in vivo (einschließlich zusätzlicher toxikokinetischer Bewertungen)

    — Karzinogenität

      — Langzeitstudien

      — Kurzzeitstudien oder Studien mittlerer Dauer

      — sonstige Studien

    — Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

      — Fertilität und embryonale Frühentwicklung

      — embryonale/fötale Entwicklung

      — prä- und postnatale Entwicklung

▼M2

— 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 toxischen 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 allgemein gültig 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.

▼M2

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 Schicksal 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

▼M2

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

Untersuchungen auf kanzerogene Wirkungen werden gewöhnlich gefordert:

1. Diese Untersuchungen 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 Tests zur Untersuchung einer möglichen Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen sowie von Schäden für die Nachkommen durchzuführen.

Diese Tests 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.

▼M2

Ein Unterlassen dieser Tests 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 (Mehrschweinchentest 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

▼M2

— 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 Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 umfasst, 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

▼M2

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);

— der Prüfer 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

▼M2

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 Vergleichstests,

3) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen ausgeschlossenen 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,

— oder 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 präklinische, toxikologische und pharmakologische Tests 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.

▼M2

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*

Im Sinne 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 präklinischen 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 über die Versuche bei gleichzeitiger 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.

▼M2

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 sind 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.

▼M2

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 Bibliographie auf präklinische 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),

— und 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 „bibliographischer Verweis“ auf andere Informationsquellen (beispielsweise Untersuchungen nach dem Inverkehrbringen, epidemiologische Studien, usw.) und nicht nur Versuche und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit eines Erzeugnisses 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 präklinischen 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 bestehende Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.

▼M2

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 gleichende 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 gleichende 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 präklinischen/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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die nicht anhand der Eigenschaften des Arzneimittels und/oder seiner therapeutischen Gruppe erkennbar oder daraus ableitbar ist, muss in den präklinischen/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 undWirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen, wenn er die wesentliche Gleichheit mit diesem betreffenden Wirkstoff behauptet.

3. UNTER BESONDEREN UMSTÄNDENERFORDERLICHE 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-/Wirksamkeitsprofil 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.

▼M2

4. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BERETIS 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 sich 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 präklinische 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 gleichenArzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.

5. FIXE 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,

— beim jeweiligen Stand der Wissenschaft es 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 Kon-

▼M2

trolle, 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 präklinischer 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) Grundlagen

Im Sinne 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 ([1]), 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.

([1]) ABl. L 313 vom 13.12.2000, S. 22.

▼M2

b) Inhalt

Nach Artikel 109 der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch die Richtlinie 2002/98/EG [1], 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:

(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) 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;

(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 Tests;

(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.

[1] ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30

▼M2

— Werden an einer Plasma-Stammdokumentation danach Änderungen vorgenommen, ist das Beurteilungsverfahren anzuwenden, das in der Verordnung (EG) Nr. 542/95 ([1]) der Kommission über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäss der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln ([2]) 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 Bewertung dieser Plasma-Stammdokumentation von der zuständigen nationalen Behörde dieses Mitgliedstaats vorzunehmen ist.

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

Im Sinne 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 Monographie(n) des Europäischen Arzneibuchs.

([1]) ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 15.
([2]) ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

▼M2

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 Bewertung, die die Agentur nach dem Verfahren durchführt, das in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt ist. Fällt die Bewertung 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 bewertet wurden, gilt abweichend von den Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 3, dass die wissenschaftliche und technische Bewertung 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

▼M2

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 Tests 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

▼M2

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.

▼M2

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 homöopathischer Arzneimittel.

Das Fehlen von Information ist zu begründen; z. B. ist darzulegen, warum ein annehmbarer Unbedenklichkeitsgrad angenommen werden kann, obwohl manche Untersuchungen 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

Im Sinne dieses Anhang 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.

▼M2

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 von der Europäischen

▼M2

Direktion für Arzneimittelqualität 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 präklinischen 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 selten 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.

▼M9

TEIL IV

ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

1. EINLEITUNG

Bei Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß ihrer Definition in 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.

▼M9

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, so dass 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 denselbe(n) 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.

▼M9

Das Rückverfolgbarkeitssystem muss die Anforderungen, die in der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates [1] 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.

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.

[1] ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48.

▼M9

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.

▼M9

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.

▼M9

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 [1] 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 [2] 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 [3] 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 ent-

[1] ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1.
[2] ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17.
[3] ABl. L 105 vom 26.4.2003, S. 18.

▼M9

halten 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.

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 Umweltverträglichkeitsprüfung 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.

▼M9

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).

▼M9

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 enthaltend 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.

▼M9

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 ist 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 Be-

▼M9

standteile 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 dabei geeignete pharmakodynamische Marker zu berücksichtigen, die sich auf Verwendungszweck und Struktur beziehen.

5.4.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

Es gilt Abschnitt 5.3.3.

▼B

ANHANG II

TEIL A

Aufgehobene Richtlinien mit ihren nachfolgenden Änderungen (nach Artikel 128)

Richtlinie 65/65/EWG des Rates (ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369/65)

Richtlinie 66/454/EWG des Rates (ABl. 144 vom 5.8.1966, S. 2658/66)

Richtlinie 75/319/EWG des Rates (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13)

Richtlinie 83/570/EWG des Rates (ABl. L 332 vom 28.11.1983, S. 1)

Richtlinie 87/21/EWG des Rates (ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 36)

Richtlinie 89/341/EWG des Rates (ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 11)

Richtlinie 92/27/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 8)

Richtlinie 93/39/EWG des Rates (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22)

Richtlinie 75/318/EWG des Rates (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1)

Richtlinie 83/570/EWG des Rates

Richtlinie 87/19/EWG des Rates (ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 31)

Richtlinie 89/341/EWG des Rates

Richtlinie 91/507/EWG der Kommission (ABl. L 270 vom 26.9.1991, S. 32)

Richtlinie 93/39/EWG des Rates

Richtlinie 1999/82/EG der Kommission (ABl. L 243 vom 15.9.1999, S. 7)

Richtlinie 1999/83/EG der Kommission (ABl. L 243 vom 15.9.1999, S. 9)

Richtlinie 75/319/EWG des Rates

Richtlinie 78/420/EWG des Rates (ABl. L 123 vom 11.5.1978, S. 26)

Richtlinie 83/570/EWG des Rates

Richtlinie 89/341/EWG des Rates

Richtlinie 92/27/EWG des Rates

Richtlinie 93/39/EWG des Rates

Richtlinie 2000/38/EG der Kommission (ABl. L 139 vom 10.6.2000, S. 28)

Richtlinie 89/342/EWG des Rates (ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 14)

Richtlinie 89/343/EWG des Rates (ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 16)

Richtlinie 89/381/EWG des Rates (ABl. L 181 vom 28.6.1989, S. 44)

Richtlinie 92/25/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 1)

Richtlinie 92/26/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 5)

Richtlinie 92/27/EWG des Rates

Richtlinie 92/28/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 13)

Richtlinie 92/73/EWG des Rates (ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 8)

▼B

TEIL B

Liste der Fristen für die Umsetzung in innerstaatliches Recht (nach Artikel 128)

Richtlinie	endgültiges Datum der Umsetzung
Richtlinie 65/65/EWG	31. Dezember 1966
Richtlinie 66/454/EWG	—
Richtlinie 75/318/EWG	21. November 1976
Richtlinie 75/319/EWG	21. November 1976
Richtlinie 78/420/EWG	—
Richtlinie 83/570/EWG	31. Oktober 1985
Richtlinie 87/19/EWG	1. Juli 1987
Richtlinie 87/21/EWG	1. Juli 1987 1. Januar 1992 (1)
Richtlinie 89/341/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 89/342/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 89/343/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 89/381/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 91/507/EWG	1. Januar 1992 (2) 1. Januar 1995 (3)
Richtlinie 92/25/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/26/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/27/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/28/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/73/EWG	31. Dezember 1993
Richtlinie 93/39/EWG	1. Januar 1994 (4) 1. Januar 1998 (5)
Richtlinie 1999/82/EG	1. Januar 2000
Richtlinie 1999/83/EG	1. März 2000
Richtlinie 2000/38/EG	5. Dezember 2001

(1) Endgültiges Datum der Umsetzung für Griechenland, Spanien und Portugal.
(2) Mit Ausnahme des Abschnitts A Nr. 3.3 des zweiten Teils des Anhangs.
(3) Endgültiges Datum der Umsetzung anwendbar auf Abschnitt A Nr. 3.3 des zweiten Teils des Anhangs.
(4) Mit Ausnahme von Artikel 1 Nr. 6.
(5) Endgültiges Datum der Umsetzung anwendbar auf Artikel 1 Nr. 7.

▼B

ANHANG III

ENTSPRECHUNGSTABELLE

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 1 Nr. 1 bis 3	Art. 1 Nr. 1 bis 3										
Art. 1 Nr. 4			Anhang	Art. 1 Abs. 1 und 2							
Art. 1 Nr. 5											Art. 1
Art. 1 Nr. 6 bis 9					Art. 1 Abs. 2						
Art. 1 Nr. 10						Art. 1 Abs. 1					
Art. 1 Nr. 11 bis 16			Art. 29b Unterabs. 1								
Art. 1 Nr. 17 und 18							Art. 1 Abs. 2				
Art. 1 Nr. 19								Art. 1 Abs. 2 zweiter Satz			
Art. 1 Nr. 20 bis 26									Art. 1 Abs. 2		
Art. 1 Nr. 27			Art. 8 Unterabs. 1								
Art. 1 Nr. 28			Art. 10 Abs. 1								
Art. 2	Art. 2 Abs. 1										
Art. 3 Nr. 1 und 2	Art. 1 Nr. 4 und 5 Art. 2 Abs. 3 erster Gedankenstrich										

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 3 Nr. 3 und 4	Art. 2 Abs. 3 zweiter und dritter Gedankenstrich										
Art. 3 Nr. 5					Art. 1 Abs. 1						
Art. 3 Nr. 6						Art. 1 Abs. 2					
Art. 4 Abs. 1					Art. 1 Abs. 3						
Art. 4 Abs. 2						Art. 1 Abs. 3					
Art. 4 Abs. 3	Art. 3 Unterabs. 2										
Art. 4 Abs. 4	Art. 6										
Art. 5	Art. 2 Abs. 4										
Art. 6 Abs. 1	Art. 3 Unterabs. 1										
Art. 6 Abs. 2					Art. 2 erster Satz						
Art. 7					Art. 2 zweiter Satz						
Art. 8 Abs. 1 und 2	Art. 4 Unterabs. 1 und 2										
Art. 8 Abs. 3 Buchstaben a) bis e)	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 1 bis 5	Art. 1 Unterabs. 1									
Art. 8 Abs. 3 Buchstaben f) bis i)	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 6 bis 8.1										
Art. 8 Abs. 3 Buchstaben j) bis l)	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 9 bis 11										
Art. 9					Art. 3						

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 10 Abs. 1	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 8.2										
Art. 10 Abs. 2		Art. 1 Unterabs. 2									
Art. 11 Nr. 1 bis 5.3	Art. 4a Nr. 1 bis 5.3										
Art. 11 Nr. 5.4	Art. 4a Nr. 5.4			Art. 3							
Art. 11 Nr. 5.5 bis 6.4	Art. 4a Nr. 5.5 bis 6.4										
Art. 11 Nr. 6.5	Art. 4a Nr. 6.6										
Art. 11 Nr. 7	Art. 4a Nr. 6.5										
Art. 11 Nr. 8 und 9					Art. 4						
Art. 12 Abs. 1			Art. 1								
Art. 12 Abs. 2 und 3			Art. 2								
Art. 13											Art. 6 Abs. 1 und 2
Art. 14 Abs. 1 und 2											Art. 7 Abs. 1 und 4
Art. 14 Abs. 3											Art. 4 Unterabs. 2
Art. 15											Art. 8
Art. 16											Art. 9
Art. 17	Art. 7										
Art. 18	Art. 7a										

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 19			Art. 4								
Art. 20			Art. 5								
Art. 21	Art. 4b										
Art. 22	Art. 10 Abs. 2										
Art. 23	Art. 9a										
Art. 24	Art. 10 Abs. 1										
Art. 25	Art. 9										
Art. 26	Art. 5										
Art. 27			Art. 8								
Art. 28 Abs. 1			Art. 9 Abs. 3								
Art. 28 Abs. 2			Art. 9 Abs. 1								
Art. 28 Abs. 3			Art. 9 Abs. 2								
Art. 28 Abs. 4			Art. 9 Abs. 4								
Art. 29			Art. 10								
Art. 30			Art. 11								
Art. 31			Art. 12								
Art. 32			Art. 13								
Art. 33			Art. 14 Abs. 1								
Art. 34			Art. 14 Abs. 2 bis 4								
Art. 35			Art. 15								
Art. 36			Art. 15a								
Art. 37			Art. 15b								

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 38			Art. 15c								
Art. 39			Art. 14 Abs. 5								
Art. 40			Art. 16								
Art. 41			Art. 17								
Art. 42			Art. 18								
Art. 43			Art. 20 Abs. 1								
Art. 44			Art. 20 Abs. 2								
Art. 45			Art. 20 Abs. 3								
Art. 46			Art. 19								
Art. 47			Art. 19a								
Art. 48			Art. 21								
Art. 49			Art. 23								
Art. 50			Art. 24								
Art. 51 Abs. 1 und 2			Art. 22 Abs. 1								
Art. 51 Abs. 3			Art. 22 Abs. 2								
Art. 52			Art. 25								
Art. 53											Art. 3
Art. 54									Art. 2 Abs. 1		
Art. 55									Art. 3		
Art. 56									Art. 4 Abs. 1		
Art. 57									Art. 5 Abs. 2		

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 58									Art. 6		
Art. 59									Art. 7 Abs. 1 und 2		
Art. 60									Art. 5 Abs. 1 und Art. 9		
Art. 61									Art. 10 Abs. 1 bis 4		
Art. 62									Art. 2 Abs. 2 und Art. 7 Abs. 3		
Art. 63 Abs. 1									Art. 4 Abs. 2		
Art. 63 Abs. 2									Art. 8		
Art. 63 Abs. 3									Art. 10 Abs. 5		
Art. 64									Art. 11 Abs. 1		
Art. 65									Art. 12		
Art. 66					Art. 5						
Art. 67					Art. 6 Abs. 1						
Art. 68											Art. 2 Abs. 2
Art. 69											Art. 7 Abs. 2 und 3
Art. 70								Art. 2			
Art. 71								Art. 3			
Art. 72								Art. 4			
Art. 73								Art. 5 Abs. 1			
Art. 74								Art. 5 Abs. 2			

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 75								Art. 6 Abs. 2			
Art. 76							Art. 2				
Art. 77							Art. 3				
Art. 78							Art. 4 Abs. 1				
Art. 79							Art. 5				
Art. 80							Art. 6				
Art. 81							Art. 7				
Art. 82							Art. 8				
Art. 83							Art. 9				
Art. 84							Art. 10				
Art. 85											Art. 9
Art. 86										Art. 1 Abs. 3 und 4	
Art. 87										Art. 2	
Art. 88										Art. 3 Abs. 1 bis 6	
Art. 89										Art. 4	
Art. 90										Art. 5	
Art. 91										Art. 6	
Art. 92										Art. 7	
Art. 93										Art. 8	
Art. 94										Art. 9	
Art. 95										Art. 10	
Art. 96										Art. 11	

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 97 Abs. 1 bis 4										Art. 12 Abs. 1 und 2	
Art. 97 Abs. 5										Art. 12 Abs. 4	
Art. 98										Art. 13	
Art. 99										Art. 14	
Art. 100											Art. 6 Abs. 3
Art. 101			Art. 29e								
Art. 102			Art. 29a								
Art. 103			Art. 29c								
Art. 104			Art. 29d								
Art. 105			Art. 29f								
Art. 106 Abs. 1			Art. 29g								
Art. 106 Abs. 2			Art. 29b Unterabs. 2								
Art. 107			Art. 29h								
Art. 108			Art. 29i								
Art. 109						Art. 3 Nr. 1, 2 und 3					
Art. 110						Art. 3 Nr. 4					
Art. 111 Abs. 1			Art. 26 Unterabs. 1 und 2								
Art. 111 Abs. 2				Art. 4 Abs. 1							
Art. 111 Abs. 3			Art. 26 Unterabs. 3								

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 112	Art. 8		Art. 27								
Art. 113				Art. 4 Abs. 2		Art. 4 Abs. 2					
Art. 114 Abs. 1				Art. 4 Abs. 3							
Art. 114 Abs. 2						Art. 4 Abs. 3					
Art. 115						Art. 4 Abs. 1					
Art. 116	Art. 11										
Art. 117			Art. 28								
Art. 118			Art. 29								
Art. 119											Art. 4 Unterabs. 1
Art. 120		Art. 2a Unterabs. 1									
Art. 121		Art. 2b	Art. 37a								
Art. 122			Art. 30								
Art. 123			Art. 33								
Art. 124											Art. 5
Art. 125	Art. 12		Art. 31				Art. 4 Abs. 2		Art. 11 Abs. 2	Art. 12 Abs. 3	
Art. 126 Unterabs. 1	Art. 21										
Art. 126 Unterabs. 2			Art. 32								
Art. 127			Art. 28a								
Art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

▼B

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anhang I		Anhang									
Anhang II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anhang III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—