DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) 2021/805 DER KOMMISSION

vom 8. März 2021

zur Änderung von Anhang II der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG ([1]), insbesondere auf Artikel 146 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die Anforderungen in Anhang II der Verordnung (EU) 2019/6, in dem die Dossieranforderungen von Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([2]) übernommen wurden, sollten grundlegend aktualisiert werden, da in der genannten Verordnung die Dossieranforderungen zum Zeitpunkt der Aufhebung dieser Richtlinie nicht aktualisiert wurden. Die in Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG aufgeführten Dossieranforderungen wurden zuletzt 2009 aktualisiert. Daher sollte Anhang II geändert werden, um dem wissenschaftlichen Fortschritt und den Entwicklungen seit 2009 Rechnung zu tragen, einschließlich der Leitlinien der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Tierarzneimitteln (VICH) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der Standards der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD).

(2) Außerdem sollten Anforderungen an biologische Tierarzneimittel und Tierarzneimittel für neuartige Therapien festgelegt werden, die mit der Verordnung (EU) 2019/6 als neue Kategorien von Tierarzneimitteln eingeführt wurden. Für diese Produkte sollten spezifische technische Anforderungen festgelegt werden, die bei der Beantragung einer Zulassung vorzulegen sind.

(3) In Anerkennung der Tatsache, dass antimikrobielle Resistenzen gegen Arzneimittel in der Union und weltweit ein wachsendes Gesundheitsproblem darstellen, wurden mit der Verordnung (EU) 2019/6 spezifische rechtliche Bestimmungen eingeführt, die darauf abzielen, das Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen gegen Arzneimittel zu begrenzen. Daher ist es angebracht, spezifische technische Anforderungen für antimikrobielle Tierarzneimittel einzuführen.

(4) Gemäß Artikel 153 Absatz 3 der Verordnung (EU) 2019/6 sollte diese Verordnung ab dem 28. Januar 2022 gelten.

(5) Die Verordnung (EU) 2019/6 sollte daher entsprechend geändert werden —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Anhang II der Verordnung (EU) 2019/6 erhält die Fassung des Anhangs der vorliegenden Verordnung.

Artikel 2

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

Sie gilt ab dem 28. Januar 2022.

([1]) ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 43.

([2]) Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1).

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

Brüssel, den 8. März 2021

Für die Kommission
Die Präsidentin
Ursula VON DER LEYEN

ANHANG

„ANHANG II

ANFORDERUNGEN GEMÄß ARTIKEL 8 ABSATZ 1 BUCHSTABE B

Inhalt

ABSCHNITT I ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE UND ANFORDERUNGEN 11

I.1. **Allgemeine Grundsätze** 11

I.2. **Anforderungen an die Zusammensetzung des Dossiers** 11

I.2.1. **Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen** 11

I.2.2. **Teil 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)** 12

I.2.3. **Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)** 13

I.2.4. **Teil 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)** 13

I.2.5. **Detaillierte Anforderungen an unterschiedliche Arten von Tierarzneimitteln oder Dossiers von Zulassungsanträgen** 14

ABSCHNITT II ANFORDERUNGEN FÜR NICHT BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL 14

II.1. **TEIL 1: Zusammenfassung der Unterlagen** 14

II.2. **TEIL 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)** 14

II.2A. **Produktbeschreibung** 14

II.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung** 14

II.2A2. **Produktentwicklung** 16

II.2B. **Angaben über die Herstellungsweise** 16

II.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe** 16

II.2C1. **Wirkstoff(e)** 17

II.2C1.1. **In Arzneibüchern aufgeführte Wirkstoffe** 18

II.2C1.2. **In Arzneibüchern nicht aufgeführte Wirkstoffe** 18

II.2C1.3. **Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können** 18

II.2C2. **Arzneiträgerstoffe** 19

II.2C3. **Verpackung (Behältnisse und Verschlusssysteme)** 19

II.2C3.1. **Wirkstoff** 19

II.2C3.2. **Fertigprodukt** 19

II.2C4. **Stoffe biologischer Herkunft** 20

II.2D. **Kontrollen, die während des Herstellungsprozesses an isolierten Zwischenprodukten durchgeführt werden** 20

II.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt** 20

II.2E1. **Allgemeine Merkmale des Fertigprodukts** 21

II.2E2. **Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe** 21

II.2E3. **Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs** 21

II.2E4. **Mikrobiologische Kontrollen** 21

II.2E5. **Gleichbleibende Qualität der Chargen** 21

II.2E6. **Sonstige Kontrollen** 22

II.2F. **Haltbarkeitsversuche** 22
II.2F1. **Wirkstoff(e)** 22
II.2F2. **Fertigprodukt** 22
II.2G. **Sonstige Informationen** 23
II.3 **Teil 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)** 23
II.3A. **Unbedenklichkeitsversuche** 23
II.3A1. **Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe** 24
II.3A2. **Pharmakologie** 24
II.3A2.1. **Pharmakodynamik** 24
II.3A2.2. **Pharmakokinetik** 25
II.3A3. **Toxikologie** 25
II.3A4. **Sonstige Anforderungen** 26
II.3A.4.1. **Spezielle Untersuchungen** 26
II.3A.4.2. **Beobachtungen beim Menschen** 26
II.3A.4.3. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko für den Menschen** 27
II.3A5. **Anwendersicherheit** 27
II.3A6. **Umweltverträglichkeitsprüfung** 27
II.3B. **Rückstandsversuche** 28
II.3B1. **Identifizierung des Arzneimittels** 28
II.3B2. **Abbau von Rückständen (Stoffwechsel und Rückstandskinetik)** 28
II.3B3. **Methoden zur Rückstandsanalyse** 29
II.4. **TEIL 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)** 29
II.4A. **Vorklinische Studien** 29
II.4A1. **Pharmakologie** 29
II.4A.1.1. **Pharmacodynamics** 29
II.4A.1.2. **Pharmakokinetik** 29
II.4A2. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren** 30
II.4A3. **Dosisermittlung und -bestätigung** 30
II.4A4. **Verträglichkeit bei den Zieltierarten** 30
II.4B. **Klinische Prüfung(en)** 31
II.4B1. **Allgemeine Grundsätze** 31
II.4B2. **Dokumentation** 31
II.4B2.1. **Ergebnisse der vorklinischen Studien** 31
II.4B2.2. **Ergebnisse der klinischen Prüfungen** 32

ABSCHNITT III ANFORDERUNGEN FÜR BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL 32

ABSCHNITT IIIa ANFORDERUNGEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL 33

IIIa.1. **TEIL 1: Zusammenfassung der Unterlagen** 33

IIIa.2. **TEIL 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Informationen)** 33

IIIa.2A. **Produktbeschreibung** 33

IIIa.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung** 33

IIIa.2A2. **Produktentwicklung** 34

IIIa.2A3. **Charakterisierung** 34

IIIa.2A3.1. **Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale** 34

IIIa.2A3.2. **Verunreinigungen** 35

IIIa.2B. **Angaben über die Herstellungsweise** 35

IIIa.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe** 35

IIIa.2C1. **In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe** 36

IIIa.2C2. **Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe** 36

IIIa.2C2.1. **Ausgangsstoffe biologischer Herkunft** 36

IIIa.2C2.2. **Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft** 37

IIIa.2D. **Kontrollen während des Herstellungsprozesses** 37

IIIa.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt** 38

IIIa.2E1 **Spezifikation des Fertigprodukts** 38

IIIa.2E2 **Methodenbeschreibungen und Validierung von Freigabeprüfungen** 38

IIIa.2E3. **Referenzstandards oder -materialien** 39

IIIa.2F. **Gleichbleibende Qualität der Chargen** 39

IIIa.2F1. **Wirkstoff** 39

IIIa.2F2. **Fertigprodukt** 39

IIIa.2G. **Haltbarkeitsversuche** 39

IIIa.2H. **Sonstige Informationen** 40

IIIa.3. **TEIL 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)** 40

IIIa.3A. **Unbedenklichkeitsversuche** 41

IIIa.3A1. **Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe:** 41

IIIa.3A2. **Pharmakologie** 41

IIIa.3A2.1. **Pharmakodynamik** 42

IIIa.3A2.2. **Pharmakokinetik** 42

IIIa.3A3. **Toxikologie** 42

IIIa.3A3.1. **Toxizität bei einmaliger Verabreichung** 42

IIIa.3A3.2. **Toxizität bei wiederholter Verabreichung** 42

IIIa.3A3.3. **Verträglichkeit bei der Zieltierart** 43

IIIa.3A3.4. **Reproduktions- und Entwicklungstoxizität** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoxizität** 43

IIIa.3A3.6. **Kanzerogenität** 43

IIIa.3A3.7. **Ausnahmen** 43

IIIa.3A4. **Sonstige Anforderungen** 44

IIIa.3A4.1. **Spezielle Untersuchungen** 44

IIIa.3A4.2. **Beobachtungen beim Menschen** 44

IIIa.3A4.3. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko beim Menschen** 44

IIIa.3A5. **Anwendersicherheit** 45

IIIa.3A6. **Umweltverträglichkeitsprüfung** 45

IIIa.3A6.1. **Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen** 45

IIIa.3A6.2. **Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen** 45

IIIa.3B. **Rückstandsversuche** 46

IIIa.3B1. **Identifizierung des Arzneimittels** 46

IIIa.3B2. **Abbau von Rückständen** 46

IIIa.3B3. **Methoden zur Rückstandsanalyse** 46

IIIa.4. **TEIL 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)** 47

IIIa.4A. **Vorklinische Studien** 47

IIIa.4A1. **Pharmakologie** 47

IIIa.4A1.1. **Pharmakodynamik** 47

IIIa.4A1.2. **Pharmakokinetik** 47

IIIa.4A2. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren** 48

IIIa.4A3. **Dosisermittlung und -bestätigung** 48

IIIa.4A4. **Verträglichkeit bei den Zieltierarten** 48

IIIa.4B. **Klinische Prüfungen** 48

IIIa.4B1. **Allgemeine Grundsätze** 48

IIIa.4B2. **Allgemeine Grundsätze** 49

IIIa.4B2.1. **Ergebnisse der vorklinischen Studien** 49

IIIa.4B2.2. **Ergebnisse der klinischen Prüfungen** 49

ABSCHNITT IIIb ANFORDERUNGEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL 50

IIIb.1. **TEIL 1: Zusammenfassung der Unterlagen** 50

IIIb.2. **TEIL 2: Qualitätsbezogene Unterlagen (physikalisch-chemische, biologische und mikrobiologische Informationen)** 50

IIIb.2.A. **Produktbeschreibung** 50

IIIb.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung** 50

IIIb.2A2. **Produktentwicklung** 51

IIIb.2B. **Angaben über die Herstellungsweise** 52

IIIb.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe** 52

IIIb.2C1. **In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe** 53

IIIb.2C2. **Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe** 53

IIIb.2C2.1. **Ausgangsstoffe biologischer Herkunft** 53

IIIb.2C2.2. **Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft** 54

IIIb.2D. **Kontrollen während des Herstellungsprozesses** 54

IIIb.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt** 55

IIIb.2F. **Gleichbleibende Qualität der Chargen** 56

IIIb.2G. **Haltbarkeitsversuche** 56

IIIb.2H. **Sonstige Informationen** 57

IIIb.3. **TEIL 3: Unterlagen zur Unbedenklichkeit (Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche)** 57

IIIb.3A. **Allgemeine Vorschriften** 57

IIIb.3B. **Vorklinische Studien** 58

IIIb.3C. **Klinische Prüfungen** 60

IIIb.3D. **Umweltverträglichkeitsprüfung** 60

IIIb.3E. **Beurteilungspflicht für Tierarzneimittel, die genetisch modifizierte Organismen enthalten oder aus ihnen bestehen** 61

IIIb.3F. **Rückstandsversuche, die in die vorklinischen Studien einbezogen werden müssen** 61

IIIb.4. **TEIL 4: Unterlagen zur Wirksamkeit (vorklinische Studien und klinische Prüfungen)** 61

IIIb.4A. **Allgemeine Vorschriften** 61

IIIb.4B. **Vorklinische Studien** 62

IIIb.4C. **Klinische Prüfungen** 63

ABSCHNITT IV ANFORDERUNGEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGSANTRÄGE 64

IV.1. **Anträge für Tierarzneimittel-Generika** 64

IV.2. **Anträge für hybride Tierarzneimittel** 65

IV.3. **Anträge für Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen** 66

IV.4. **Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung** 66

IV.5. **Anträge auf bibliografischer Grundlage** 66

IV.6. **Anträge für begrenzte Märkte** 68

IV.7. **Anträge unter außergewöhnlichen Umständen** 68

ABSCHNITT V ANFORDERUNGEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR BESONDERE TIERARZNEIMITTEL 68
V.1. **Tierarzneimittel für neuartige Therapien** 68
V.1.1 **Allgemeine Vorschriften** 68
V.1.2. **Qualitätsanforderungen** 69
V.1.3. **Sicherheitsanforderungen** 70
V.1.4. **Wirksamkeitsanforderungen** 70
V.1.5. **Spezifische Datenanforderungen für bestimmte Arten von Arzneimitteln für neuartige Therapien** 70
V.1.5.1. **Grundlagen** 70
V.1.5.2. **Tierarzneimittel für die Gentherapie** 70
V.1.5.3. **Für die regenerative Medizin, die Gewebezüchtung oder die Zelltherapie entwickelte Tierarzneimittel** 71
V.1.5.4. **Speziell für die Phagentherapie entwickeltes Tierarzneimittel** 72
V.1.5.5. **Tierarzneimittel aus der Nanotechnologie** 72
V.1.5.6. **Antisense-RNA-Therapie und RNA-Interferenz-Therapieprodukte** 73
V.2. **Impfantigen-Stammdokumentation** 74
V.3. **Multi-Strain-Dossier** 75
V.4. **Impfstoff-Plattformtechnologie** 75
V.5. **Zugelassene homöopathische Tierarzneimittel** 76

ABSCHNITT I

ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE UND ANFORDERUNGEN

I.1. Allgemeine Grundsätze

I.1.1. Die Unterlagen, die einem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 und Artikel 18 bis 25 beiliegen müssen, sind entsprechend den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen und müssen sich an den von der Kommission veröffentlichen Leitlinien und den von der Agentur veröffentlichten Anforderungen an das elektronische Format orientieren.

I.1.2. Bei der Zusammenstellung des Dossiers für einen Antrag auf Zulassung müssen die Antragsteller auch den aktuellsten Wissensstand der Veterinärmedizin und die von der Agentur veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln berücksichtigen.

I.1.3. Für Tierarzneimittel sind für die entsprechenden Teile des Dossiers alle einschlägigen Monografien des Europäischen Arzneibuchs, einschließlich der allgemeinen Monografien und Kapitel, maßgeblich.

I.1.4. Die Herstellungsverfahren für den/die Wirkstoff(e) und das Fertigprodukt müssen der guten Herstellungspraxis entsprechen.

I.1.5. Dem Antrag sind alle für die Bewertung des betreffenden Tierarzneimittels zweckdienlichen Angaben beizufügen, ob diese nun günstig oder ungünstig für das Arzneimittel sind. Insbesondere sind alle zweckdienlichen Einzelheiten über etwaige unvollständige oder abgebrochene Studien bzw. Prüfungen im Zusammenhang mit dem Tierarzneimittel vorzulegen.

I.1.6. Pharmakologische, toxikologische und Rückstandsuntersuchungen sowie vorklinische Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchzuführen, die in den Richtlinien 2004/10/EG ([1]) und 2004/9/EG ([2]) des Europäischen Parlaments und des Rates festgelegt sind.

I.1.7. Alle Tierversuche müssen unter Berücksichtigung der in der Richtlinie 2010/63/EU festgelegten Grundsätze durchgeführt werden, ungeachtet des Ortes, an dem die Versuche durchgeführt werden.

I.1.8. Das Dossier muss als separates Dokument die Umweltverträglichkeitsprüfung in Verbindung mit der Freisetzung von Tierarzneimitteln umfassen, die genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG enthalten oder aus ihnen bestehen. Diese Angaben sind entsprechend der Richtlinie 2001/18/EG zu machen und es sind dabei sämtliche von der Kommission veröffentlichte Leitfäden zu berücksichtigen.

I.1.9. Der Antragsteller muss in Teil 1 des Dossiers eines Zulassungsantrags bestätigen, dass alle vorgelegten Daten, die für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels von Bedeutung sind, einschließlich öffentlich zugänglicher Daten, nicht dem Schutz technischer Unterlagen unterliegen.

I.2. Anforderungen an die Zusammensetzung des Dossiers

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

I.2.1. *Teil 1: Zusammenfassung der Unterlagen*

Teil 1 enthält folgende in Anhang I aufgeführten administrativen Angaben:

a) Teil 1A: Punkte 1 bis 4 und 6.1 bis 6.4;

b) Teil 1B: Punkt 5;

c) Teil 1C: Punkt 6.5.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) Es gelten alle Monografien, einschließlich der spezifischen und allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs. Für immunologische Tierarzneimittel gelten alle Monografien, einschließlich der spezifischen und allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs; anderenfalls ist dies zu begründen. Gibt es keine entsprechende Monografie des Europäischen Arzneibuchs, kann die Monografie eines Arzneibuchs eines Mitgliedstaats verwendet werden. Sofern ein Stoff weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben ist, kann die Übereinstimmung mit der Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden, wenn sich deren Eignung nachweisen lässt; in solchen Fällen hat der Antragsteller eine Kopie der Monografie, falls erforderlich zusammen mit einer Übersetzung, einzureichen. Es ist der Nachweis zu erbringen, dass sich die Monografie zur angemessenen Qualitätskontrolle des Stoffes eignet.

(3) Werden andere als die in einem Arzneibuch angegebenen Prüfungen durchgeführt, so ist dies zu begründen und der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe, wenn sie in Übereinstimmung mit dem Arzneibuch getestet worden wären, den Qualitätsanforderungen der einschlägigen Monografie des Arzneibuchs entsprechen würden.

(4) Bei allen Prüfverfahren für die Analyse und Kontrolle der Qualität sind bestehende Leitlinien und Anforderungen zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind vorzulegen. Alle Prüfverfahren sind so detailliert zu beschreiben, dass sie bei Kontrollversuchen, die auf Verlangen der zuständigen Behörde durchgeführt werden, reproduzierbar sind, um von der zuständigen Behörde ordnungsgemäß bewertet werden zu können. Von allen gegebenenfalls verwendeten besonderen Geräten und Anlagen sind angemessene Beschreibungen und, sofern sachdienlich, eine grafische Darstellung beizufügen. Die Formeln der Laborreagenzien sind gegebenenfalls durch die Herstellungsmethode zu ergänzen. Bei Prüfverfahren, die im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats enthalten sind, kann diese Beschreibung durch einen detaillierten Verweis auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

(5) Sofern verfügbar, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

(6) Die pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Daten zur Qualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts können im CTD-Format in das Dossier aufgenommen werden.

(7) Für biologische Tierarzneimittel, einschließlich immunologischen Tierarzneimitteln, muss das Dossier auch Informationen über die Lösungsmittel enthalten, die zur Zubereitung des Fertigprodukts erforderlich sind. Ein biologisches Tierarzneimittel gilt als ein einziges Arzneimittel, selbst wenn mehrere Lösungsmittel benötigt werden, sodass sich verschiedene Zubereitungen des Fertigarzneimittels herstellen lassen, die für verschiedene Verabreichungswege oder -arten gedacht sind. Lösungsmittel, die zusammen mit biologischen Tierarzneimitteln geliefert werden, können zusammen mit den Wirkstoffampullen oder getrennt verpackt sein.

(8) Gemäß der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung des Leidens führt.

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

(1) Das Dossier zu den Unbedenklichkeitsversuchen muss Folgendes beinhalten:

a) eine Zusammenfassung der Versuche, die in Übereinstimmung mit diesem Teil durchgeführt wurden, mit ausführlichen Verweisen auf die Fachliteratur, die eine objektive Diskussion aller erzielten Ergebnisse enthält. Unterbleibt ein Versuch bzw. eine Prüfung und wird ein alternativer Studientyp aufgenommen, so ist dies anzugeben und zu begründen;

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

(2) Das Dossier muss Folgendes enthalten:

a) eine Aufstellung aller in das Dossier aufgenommenen Studien und Prüfungen;

b) eine Begründung für die etwaige Auslassung eines Studien- und Prüfungstyps;

c) eine Erklärung für die Aufnahme eines alternativen Studien- oder Prüfungstyps:

d) eine Erörterung des Beitrags, den eine Nicht-GLP-Studie oder -Prüfung zur Gesamtrisikobewertung leisten kann, und eine Begründung für den Nicht-GLP-Status.

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

(1) Das Dossier über die Wirksamkeit muss alle vorklinischen und klinischen Unterlagen enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig für die Tierarzneimittel ausgefallen sind, damit eine objektive Gesamtbeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels ermöglicht wird.

(2) Das Dossier zu den Wirksamkeitsstudien muss Folgendes beinhalten:

a) eine Zusammenfassung der Versuche, die in Übereinstimmung mit diesem Teil durchgeführt wurden, mit ausführlichen Verweisen auf die Fachliteratur, die eine objektive Diskussion aller erzielten Ergebnisse enthält. Unterbleibt ein Versuch bzw. eine Prüfung und wird ein alternativer Studientyp aufgenommen, so ist dies anzugeben und zu begründen;

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

(3) Das Dossier muss Folgendes enthalten:

a) eine Aufstellung aller in das Dossier aufgenommenen Studien;

b) eine Begründung für die etwaige Auslassung eines Studientyps;

c) eine Erklärung für die Aufnahme eines alternativen Studientyps.

(4) Zweck der in diesem Teil beschriebenen Versuche ist der Nachweis der Wirksamkeit des Tierarzneimittels. Alle vom Antragsteller in Bezug auf die Eigenschaften, die Wirkungen und die Anwendung des Arzneimittels gemachten Behauptungen sind durch die im Zulassungsantrag enthaltenen Ergebnisse aus spezifischen Versuchen umfassend zu erhärten.

(5) Alle Versuche zur Wirksamkeit sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Protokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Aufsicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während des gesamten Versuchs in vollem Umfang zu berücksichtigen.

(6) Klinische Prüfungen (Feldversuche) sind gemäß den festgelegten Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchzuführen, sofern nicht anders begründet.

(7) Vor Beginn jedes Feldversuchs ist die in voller Kenntnis der Sachlage erteilte Zustimmung des Eigentümers der Versuchstiere einzuholen und zu dokumentieren. Insbesondere muss der Eigentümer der Tiere schriftlich über die Folgen einer Teilnahme an den Versuchen im Hinblick auf die anschließende Beseitigung behandelter Tiere oder die Herstellung von Lebensmitteln aus behandelten Tieren informiert werden.

I.2.5. ***Detaillierte Anforderungen an unterschiedliche Arten von Tierarzneimitteln oder Dossiers von Zulassungsanträgen***

(1) Detaillierte Anforderungen an unterschiedliche Arten von Tierarzneimitteln oder spezifische Arten von Dossiers von Zulassungsanträgen sind in den folgenden Abschnitten dieses Anhangs enthalten:

a) Abschnitt II dieses Anhangs enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung nicht biologischer Tierarzneimittel.

b) Abschnitt III enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung biologischer Tierarzneimittel.

i) Abschnitt IIIa enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung nicht immunologischer biologischer Tierarzneimittel;

ii) Abschnitt IIIb enthält die einheitlichen Anforderungen an Anträge auf Zulassung immunologischer Tierarzneimittel.

c) Abschnitt IV enthält die Anforderungen an spezifische Arten von Zulassungsdossiers.

d) Abschnitt V enthält die Anforderungen an diese Dossiers für besondere Arten von Tierarzneimitteln.

ABSCHNITT II

ANFORDERUNGEN FÜR NICHT BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

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

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

Es wird auf Abschnitt I verwiesen.

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

II.2A. **Produktbeschreibung**

II.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

(1) Unter ‚qualitativer Zusammensetzung' aller Bestandteile des Arzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung:

a) des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe;

b) der Arzneiträgerstoffe, der Bestandteile der verwendeten Arzneiträgerstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich Farbstoffe, Konservierungsmittel, Adjuvanzien, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren und Geschmacks- und Aromastoffe;

c) anderer Bestandteile der äußeren Umhüllung des Tierarzneimittels, die dem Tier oral oder auf anderem Weg verabreicht werden, z. B. Kapseln oder Gelatinekapseln, intraruminale Systeme;

d) aller anderen sachdienlichen Daten über die Art der Primärverpackung und gegebenenfalls der äußeren Umhüllung sowie erforderlichenfalls über die Art ihres Verschlusses; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das Tierarzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die zusammen mit dem Arzneimittel abgegeben werden.

(2) Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 8 vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:

a) bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden;

b) bei anderen Stoffen ist der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden;

c) Bestandteile ohne internationale Freinamen oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch die Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind;

d) bei Farbstoffen ist die ‚E'-Nummer gemäß der Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zu verwenden.

(3) Was die quantitative Zusammensetzung aller Wirkstoffe und Arzneiträgerstoffe der Tierarzneimittel betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden Wirkstoff oder Arzneiträgerstoff die Masse oder die Zahl der Einheiten biologischer Aktivität je Einnahme-, Masse- oder Volumeneinheit anzugeben.

(4) Einheiten der biologischen Aktivität sind für chemisch nicht zu definierende Stoffe anzuwenden. Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Aktivität unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

(5) Die Zusammensetzung nach Menge ist zu ergänzen:

a) bei Präparaten zur einmaligen Verabreichung: durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität jedes in der Behältniseinheit enthaltenen Wirkstoffes, und zwar unter Berücksichtigung des verwendbaren Volumens des Arzneimittels, gegebenenfalls nach seiner Rekonstituierung;

b) bei Tierarzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden: durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität der einzelnen Wirkstoffe, die in der 1 ml oder 1 g der Zubereitung entsprechenden Zahl von Tropfen bzw. in einem Tropfen enthalten sind;

c) bei anderen in abgemessenen Mengeneinheiten zu verabreichenden Darreichungsformen: durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität jedes Wirkstoffes je Verabreichungseinheit.

(6) Wirkstoffe in Form von Verbindungen oder Derivaten sind quantitativ durch ihre Gesamtmasse und — sofern erforderlich oder sachdienlich — durch die Masse der aktiven Moleküleinheit(en) angegeben.

(7) Für Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den erstmals in der Europäischen Union ein Zulassungsantrag gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten genehmigten Tierarzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

II.2A2. **Produktentwicklung**

(1) Es müssen erläuternde Angaben über die Wahl der Zusammensetzung, der Bestandteile, der Verpackung, die beabsichtigte Funktion der Arzneiträgerstoffe im Fertigprodukt und das Herstellungsverfahren gemacht werden, einschließlich einer Begründung für die Wahl des Verfahrens und Einzelheiten zu den Sterilisierungsverfahren und/oder aseptischen Verfahren, die beim Fertigprodukt angewandt werden. Diese Aussagen sind durch wissenschaftliche Daten über die pharmazeutische Entwicklung zu erhärten. Etwaige Wirkstoffzuschläge sind anzugeben und zu begründen. Die mikrobiologischen Merkmale (mikrobiologische Reinheit und antimikrobielle Eigenschaften) und die Anwendungshinweise müssen nachweislich für den Verwendungszweck des Tierarzneimittels geeignet sein, der im Antragsdossier angegeben wurde.

(2) Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Fertigprodukt und Primärverpackung ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt.

(3) Die vorgeschlagenen Packungsgrößen sind in Bezug auf den vorgeschlagenen Verabreichungsweg, die Posologie und die Zieltierarten, insbesondere für antimikrobielle (Wirk-) Stoffe zu begründen.

(4) Wenn dem Fertigprodukt eine Dosiervorrichtung beigefügt ist, muss die Genauigkeit der Dosierung(en) nachgewiesen werden.

(5) Wenn ein Begleittest für das Fertigprodukt empfohlen wird (z. B. ein Diagnoseversuch), müssen einschlägige Informationen über den Test angegeben werden.

(6) Für zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmte Tierarzneimittel sind Angaben zu Einmischraten, Herstellung und Kompatibilität/Eignung der Mischfuttermittel zu machen.

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

(1) Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 beizufügen sind, müssen einen geeigneten Überblick über die Art der Herstellungsabläufe geben.

(2) Zu diesem Zweck umfassen sie mindestens:

a) die tatsächliche Herstellungsformel für die vorgeschlagene kommerzielle Chargengröße mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe. Anzugeben sind ferner alle Stoffe, die in den fertigen Arzneimitteln möglicherweise nicht mehr enthalten sind. Etwaige Zuschläge sind anzugeben;

b) ausführliche Beschreibung der verschiedenen Herstellungsstufen mit Informationen über die Betriebsbedingungen des Prozesses, begleitet von einem Prozessablaufdiagramm;

c) bei kontinuierlicher Herstellung umfassende Angaben über die Vorkehrungen zur Gewährleistung der Homogenität des Fertigprodukts. Es sind Angaben darüber zu machen, wie eine Charge definiert ist (z. B. ausgedrückt durch einen Zeitraum oder eine Produktmenge, und Chargen können als Bereiche ausgedrückt werden);

d) eine Liste der prozessbegleitenden Kontrollen einschließlich der Herstellungsstufe, in der sie durchgeführt werden, und der Akzeptanzkriterien;

e) die experimentellen Studien zur Validierung des Herstellungsprozesses und gegebenenfalls ein Schema zur Prozessvalidierung für im Produktionsmaßstab erzeugte Chargen;

f) bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführten Sterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.

II.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe**

(1) ‚Ausgangsstoffe' im Sinne dieses Punktes sind Wirkstoffe, Arzneiträgerstoffe und Verpackungen (Primärverpackung mit ihrem Verschlusssystem und gegebenenfalls die äußere Umhüllung sowie jede mit dem Tierarzneimittel gelieferte Dosiervorrichtung).

(2) Das Dossier muss die Spezifikationen und Informationen für die Prüfungen umfassen, die zur Qualitätskontrolle aller Ausgangsstoffchargen durchzuführen sind.

(3) Die Routineprüfungen der Ausgangsstoffe sind in der gleichen Weise durchzuführen, wie im Dossier angegeben.

(4) Hat die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität ein Eignungszertifikat für einen Ausgangsstoff, Wirkstoff oder Arzneiträgerstoff ausgestellt, gilt dieses als Bezugnahme auf die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs.

(5) Wird auf ein Eignungszertifikat Bezug genommen, versichert der Hersteller dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität nicht geändert wurde. Ist das Feld *‚Zugangsfeld'* des Zertifikats ausgefüllt und unterzeichnet, gilt diese Anforderung als erfüllt, ohne dass eine zusätzliche Zusicherung erforderlich ist.

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

II.2C1. **Wirkstoff(e)**

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

(2) Die folgenden Angaben sind zu übermitteln:

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

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

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

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

(3) Wirkstoff-Stammdokumentation

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

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

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

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

(1) Die Bestimmungen des Artikels 8 gelten als hinreichend erfüllt, wenn die Wirkstoffe den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder in Ermangelung einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden und -verfahren im jeweiligen Abschnitt durch eine geeignete Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

(2) Die zuständigen Behörden können von dem Antragsteller geeignete Spezifikationen, darunter auch Akzeptanzkriterien für bestimmte Verunreinigungen samt validierten Prüfverfahren, verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität des Ausgangsstoffes zu gewährleisten.

(3) Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis. Der Zulassungsinhaber muss den für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikationen vorlegen.

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

(1) Für die in keinem Arzneibuch aufgeführten Wirkstoffe ist eine Monografie anzufertigen, die Folgendes umfasst:

a) Die Bezeichnung des Bestandteils gemäß Teil II.2A1 Punkt 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu ergänzen;

b) Der Definition des Stoffs, deren Form derjenigen des Europäischen Arzneimittelbuchs entsprechen muss, sind alle notwendigen Begründungen, insbesondere hinsichtlich der Molekülstruktur, beizufügen; Bei Stoffen, die nur durch die Herstellungsweise definiert werden können, ist diese so genau zu beschreiben, dass ein Stoff mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung dargestellt wird;

c) Die Methoden zum Nachweis der Identität können in Form vollständiger Verfahren, wie sie für die Herstellung des Stoffes verwendet werden, und in Form routinemäßig durchzuführender Prüfungen beschrieben werden;

d) Reinheitsprüfungen sind im Hinblick auf jede einzelne voraussichtliche Verunreinigung zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen Verunreinigungen, die in Anbetracht der Stoffzusammensetzung, die Gegenstand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluss auf die Haltbarkeit des Arzneimittels haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten;

e) Prüfungen und Akzeptanzkriterien zur Kontrolle von für das Fertigprodukt relevanten Parametern, wie etwa Sterilität, müssen beschrieben und die Methoden müssen gegebenenfalls validiert werden;

f) Bei komplexen Stoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ist zwischen dem Fall, dass vielfältige pharmakologische Wirkungen eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Stoffen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirkung umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann.

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

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

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

a) Kristallform und Löslichkeit,

b) Partikelgröße,

c) Hydrationsgrad,

d) Öl-Wasser-Verteilungskoeffizient,

e) pK- und pH-Wert.

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

II.2C2. **Arzneiträgerstoffe**

(1) Die Bestimmungen des Artikels 8 gelten als erfüllt, wenn die Arzneiträgerstoffe den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder in Ermangelung einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden und -verfahren im jeweiligen Abschnitt durch eine geeignete Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden. Gegebenenfalls müssen die Vorschriften der Monografie durch zusätzliche Prüfungen zur Kontrolle von Parametern wie Partikelgröße, Sterilität und/oder Lösungsmittelrückstände ergänzt werden.

(2) Gibt es keine Arzneibuchmonografie, muss eine Spezifikation vorgeschlagen und begründet werden. Für den Wirkstoff gelten die Anforderungen für Spezifikationen gemäß Teil II.2C1.2 Punkt 1 Buchstaben a bis e. Die vorgeschlagenen Methoden und die entsprechenden Validierungsdaten sind darzustellen.

(3) Es ist eine Erklärung vorzulegen, in der bestätigt wird, dass die Farbstoffe, die Tierarzneimitteln hinzugefügt werden sollen, den Vorschriften der Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates [3] genügen; dies gilt nicht für bestimmte Tierarzneimittel zur topischen Anwendung, wie wirkstoffhaltige Halsbänder und Ohrmarken.

(4) Es ist eine Erklärung vorzulegen, in der bestätigt wird, dass die verwendeten Farbstoffe die Reinheitskriterien gemäß Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission [4] erfüllen.

(5) Bei neuartigen Arzneiträgerstoffen, die in der Union erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Arzneiträgerstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind. Für Farbstoffe werden die Konformitätserklärungen in den Punkten 3 und 4 als ausreichend angesehen.

II.2C3. **Verpackung (Behältnisse und Verschlusssysteme)**

II.2C3.1. **Wirkstoff**

(1) Es sind Informationen über das für den Wirkstoff verwendete Behältnis und sein Verschlusssystem, einschließlich der Identität jeder Primärverpackung und ihrer Spezifikationen bereitzustellen. Welche Informationen bereitzustellen sind, hängt vom Aggregatzustand (flüssig oder fest) des Wirkstoffes ab.

(2) Liegt für den Wirkstoff aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle ein Eignungszertifikat vor und werden darin ein Behältnis und sein Verschlusssystem genannt, so können die ausführlichen Informationen über letztere für den Wirkstoff aus dieser Quelle durch einen Verweis auf das gültige Eignungszertifikat ersetzt werden.

(3) Liegt eine Wirkstoff-Stammdokumentation aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle vor und werden darin ein Behältnis und sein Verschlusssystem genannt, so können die ausführlichen Informationen über letztere für den Wirkstoff aus dieser Quelle durch einen Verweis auf die Wirkstoff-Stammdokumentation ersetzt werden.

II.2C3.2. **Fertigprodukt**

(1) Eine Beschreibung des Behältnisses und seines Verschlusssystems sowie jeder etwaigen Vorrichtung für das Fertigprodukt, einschließlich der Angabe aller Bestandteile des Primärverpackungsmaterials und ihrer Spezifikationen, ist vorzulegen. Welche Informationen bereitzustellen sind, hängt vom Verabreichungsweg des Tierarzneimittels und vom Aggregatzustand (flüssig oder fest) der Darreichungsform ab.

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

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

(2) Gibt es keine Arzneibuchmonografie, muss eine Spezifikation für das Verpackungsmaterial vorgeschlagen und begründet werden.

(3) Für Verpackungsmaterial, das erstmalig in der Europäischen Union verwendet wird und mit dem Arzneimittel in Kontakt kommt, sind Informationen über Zusammensetzung, Herstellung und Unbedenklichkeit vorzulegen.

II.2C4. **Stoffe biologischer Herkunft**

(1) Es sind Informationen über die Herkunft, Verarbeitung, Charakterisierung und Kontrolle aller Materialien biologischen Ursprungs (menschlich, tierisch, pflanzlich oder aus Mikroorganismen), die bei der Herstellung der Tierarzneimittel verwendet werden, vorzulegen, einschließlich Daten zur viralen Unbedenklichkeit, gemäß den einschlägigen Leitlinien.

(2) Durch Vorlage entsprechender Unterlagen ist nachzuweisen, dass das Material, das von Tierarten stammt, die transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) übertragen können, mit den Vorschriften der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel sowie mit der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs in Einklang stehen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

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

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

(2) Für jedes Zwischenprodukt ist eine Spezifikation festzulegen, und die Analysemethoden sind zu beschreiben und gegebenenfalls zu validieren.

(3) Es sind Angaben zur Primärverpackung des Zwischenproduktes zu machen, wenn sich diese von derjenigen des Fertigprodukts unterscheidet.

(4) Die Haltbarkeitsdauer und die Lagerungsbedingungen des Zwischenprodukts werden auf der Grundlage der Daten errechnet, die sich aus Haltbarkeitsstudien ergeben haben.

II.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt**

(1) Im Zusammenhang mit der Kontrolle des Fertigprodukts bedeutet eine Charge eines Fertigprodukts die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform, die aus derselben Menge an Ausgangsmaterial stammen und derselben Serie von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsprozessen unterworfen wurden. Bei kontinuierlicher Herstellung kann die Chargengröße durch einen Zeitraum oder eine Produktmenge angegeben und in Bereichen ausgedrückt werden.

(2) Die Prüfungen, die am Fertigprodukt durchgeführt werden, sind aufzuführen. Die vorgeschlagene Spezifikation ist zu begründen. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Prüfungen ist anzugeben und zu rechtfertigen. Akzeptanzkriterien für die Freigabe müssen angegeben werden.

(3) Das Dossier muss Angaben zu Kontrollen enthalten, die am Fertigprodukt bei der Freigabe und Validierung vorgenommen wurden. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Anforderungen entsprechen.

(4) Wenn andere als in den einschlägigen Monografien und den allgemeinen Kapiteln des Europäischen Arzneibuchs oder, falls nicht vorhanden, des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats aufgeführte Prüfverfahren und Akzeptanzkriterien angewandt werden, sind diese Verfahren und Kriterien anhand des Nachweises zu begründen, dass das Fertigprodukt bei einer Prüfung im Einklang mit jenen Monografien den Qualitätsanforderungen des entsprechenden Arzneibuchs an die betreffende Darreichungsform genügen würde.

II.2E1. **Allgemeine Merkmale des Fertigprodukts**

(1) Bestimmte Kontrollen allgemeiner Merkmale eines Arzneimittels müssen immer am Fertigprodukt durchgeführt werden. Diese Kontrollen erstrecken sich gegebenenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsmassen/-volumina und der zulässigen Abweichungen, auf mechanische oder physikalische Versuche, auf das Erscheinungsbild, die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert oder die Partikelgröße. Für jede dieser Eigenschaften müssen die Standards und Akzeptanzkriterien vom Antragsteller spezifiziert werden.

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

II.2E2. **Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe**

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

(2) Ohne angemessene Begründung dürfen die zulässigen Fehlerbreiten der Wirkstoffe im Fertigprodukt bei der Herstellung ± 5 % nicht überschreiten.

(3) In bestimmten Fällen besonders komplexer Mischungen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in äußerst geringen Mengen vorhandener Wirkstoffe schwierige Prüfungen, die sich kaum bei jeder einzelnen Herstellungscharge durchführen lassen, erforderlich machen würde, ist es zulässig, dass die Gehaltsbestimmung eines oder mehrerer Wirkstoffe im Fertigprodukt unterbleibt, dies jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, dass diese Gehaltsbestimmungen am Zwischenprodukt durchgeführt werden. Diese vereinfachte Methode darf nicht auf die Charakterisierung der betreffenden Stoffe ausgedehnt werden. Sie wird durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht nachzuprüfen, ob das Arzneimittel nach der Zulassung mit seinen Spezifikationen im Einklang ist.

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

(5) Der annehmbare Höchstwert unmittelbar nach der Herstellung ist für Einzel- und Gesamtabbauprodukte anzugeben. Die Gründe für die Aufnahme oder den Ausschluss von Abbauprodukten in die Spezifikation sind darzulegen.

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

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

II.2E4. **Mikrobiologische Kontrollen**

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

II.2E5. **Gleichbleibende Qualität der Chargen**

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

II.2E6. **Sonstige Kontrollen**

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

II.2F. **Haltbarkeitsversuche**

II.2F1. **Wirkstoff(e)**

(1) Es sind ein Überprüfungszeitraum und Lagerungsbedingungen für den Wirkstoff festzulegen, es sei denn, der Hersteller des Fertigprodukts unterzieht den Wirkstoff unmittelbar vor seiner Verwendung im Rahmen der Herstellung des Fertigprodukts einer vollständigen Überprüfung.

(2) Es sind Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um nachzuweisen, wie sich die Qualität eines Wirkstoffs im Laufe der Zeit unter dem Einfluss verschiedener Umweltfaktoren verändert, und um gegebenenfalls den festgelegten Überprüfungszeitraum und die Lagerungsbedingungen zu erhärten. Die Art der durchgeführten Haltbarkeitsstudien, die verwendeten Versuchsprotokolle und Analyseverfahren sowie ihre Validierung sind zusammen mit den ausführlichen Ergebnissen vorzulegen.

(3) Liegt für den Wirkstoff aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle ein Eignungszertifikat vor und werden darin ein Überprüfungszeitraum und Lagerungsbedingungen genannt, so sind für den Wirkstoff aus dieser Bezugsquelle keine Haltbarkeitsdaten erforderlich.

(4) Liegt eine Wirkstoff-Stammdokumentation aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle vor und werden darin Haltbarkeitsdaten genannt, können die ausführlichen Informationen über die Haltbarkeitsdaten für den Wirkstoff aus dieser Quelle durch einen Verweis auf die Wirkstoff-Stammdokumentation ersetzt werden.

II.2F2. **Fertigprodukt**

(1) Zu beschreiben sind die Untersuchungen, die es ermöglicht haben, die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, wie vom Antragsteller vorgeschlagen, zu erhärten.

(2) Die Art der durchgeführten Haltbarkeitsstudien, die verwendeten Versuchsprotokolle und Analyseverfahren sowie ihre Validierung sind zusammen mit den ausführlichen Ergebnissen vorzulegen.

(3) Sofern bei einem Fertigprodukt vor der Verabreichung eine Rekonstituierung oder Verdünnung erforderlich ist, sind detaillierte Angaben zu der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer und zu den Spezifikationen für das rekonstituierte/verdünnte Arzneimittel zu machen und durch sachdienliche Haltbarkeitsdaten zu erhärten.

(4) Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme oder Öffnung des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.

(5) Ist damit zu rechnen, dass sich bei einem Fertigprodukt Abbauprodukte bilden, so muss der Antragsteller diese Produkte mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Identifizierung und welche Prüfverfahren angewandt werden.

(6) Zeigen die Haltbarkeitsdaten, dass der Wirkstoffgehalt sich bei Lagerung verringert, muss die Beschreibung der Methoden zur Kontrolle des Fertigprodukts gegebenenfalls die chemische Prüfung und erforderlichenfalls die toxikologisch-pharmakologische Prüfung der bei diesem Stoff eingetretenen Veränderungen umfassen; hier sind gegebenenfalls die Abbauprodukte zu charakterisieren und/oder zu bestimmen.

(7) Der annehmbare Höchstwert für Einzel- und Gesamtabbauprodukte bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer ist anzugeben und zu begründen.

(8) Auf der Grundlage der Ergebnisse der Haltbarkeitsprüfung sind die Prüfungen und ihre Akzeptanzkriterien, die am Fertigprodukt im Verlauf der Haltbarkeitsdauer durchgeführt werden, aufzulisten und zu begründen.

(9) Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer und gegebenenfalls die Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen.

(10) Außerdem sind für zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmte Tierarzneimittel Angaben zur Haltbarkeit und zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer nach der Einmischung zu machen. Es ist auch eine Spezifikation für das Fütterungsarzneimittel vorzulegen, das unter Verwendung dieser Tierarzneimittel gemäß der empfohlenen Gebrauchsanweisung hergestellt wird.

II.2G. **Sonstige Informationen**

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

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

(1) Der Studienbericht enthält Folgendes:

a) eine Kopie der Studienplanung (Protokoll),

b) gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis eingehalten wurde,

c) eine Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien,

d) eine Beschreibung und Begründung des Prüfsystems,

e) eine Beschreibung der erzielten Ergebnisse, die so ausführlich sein muss, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können,

f) gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse,

g) eine Erörterung der Ergebnisse mit Kommentaren zu OEL und NOEL sowie zu ungewöhnlichen Ergebnissen,

h) Name des Labors,

i) Name des Studienleiters,

j) Unterschrift und Datum,

k) Ort und Zeitraum der Durchführung der Studie,

l) Schlüssel für Abkürzungen und Kodizes, unabhängig davon, ob sie international anerkannt sind oder nicht,

m) Beschreibung von mathematischen und statistischen Verfahren.

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

II.3A. **Unbedenklichkeitsversuche**

(1) Die Unbedenklichkeitsunterlagen müssen zur Bewertung von Folgendem angemessen sein:

a) der potenziellen Toxizität des Tierarzneimittels und aller gefährlichen oder unerwünschten Wirkungen bei den Zieltierarten, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können;

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

b) der potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können;

c) der potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.

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

(3) Ein Arzneiträgerstoff, der erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt wird, oder ein Arzneiträgerstoff, bei dem dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, ist wie ein Wirkstoff zu behandeln.

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

a) Internationaler Freiname (INN),

b) IUPAC-Bezeichnung,

c) Nummer des Chemical Abstracts Service (CAS-Nummer),

d) therapeutische, pharmakologische und chemische Klassifizierung,

e) Synonyme und Abkürzungen,

f) Strukturformel,

g) Molekularformel,

h) Molekulargewicht,

i) Reinheitsgrad,

j) qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen,

k) Beschreibung physikalischer Eigenschaften,

   i) Schmelzpunkt,

   ii) Siedepunkt,

   iii) Dampfdruck,

   iv) Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, ausgedrückt in g/l mit Temperaturangabe,

   v) Dichte,

   vi) Lichtbrechung, optische Rotation usw.,

l) Formulierung des Arzneimittels.

II.3A2. **Pharmakologie**

(1) Pharmakologische Untersuchungen sind zur Klärung der Mechanismen, die die therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels herbeiführen, von fundamentaler Bedeutung, weshalb an Versuchs- und Zieltierarten durchgeführte pharmakologische Untersuchungen aufgenommen werden sollten. Gegebenenfalls kann ein Querverweis auf die in Teil 4 des Dossiers eingereichten Studien erfolgen.

(2) Wenn ein Tierarzneimittel bei Ausbleiben einer toxischen Reaktion oder bei Dosen, die so niedrig sind, dass kein toxischer Effekt auftritt, pharmakologische Wirkungen aufweist, sind Letztere bei der Bewertung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels in Betracht zu ziehen.

(3) Den Unterlagen zur Unbedenklichkeit sind in jedem Fall ausführliche Angaben über an Versuchstieren durchgeführte pharmakologische Untersuchungen sowie sämtliche einschlägigen Angaben zu den klinischen Prüfungen am Zieltier voranzuschicken.

II.3A2.1 **Pharmakodynamik**

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

II.3A2.2 **Pharmakokinetik**

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

II.3A3. **Toxikologie**

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

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

(3) Toxizität bei einmaliger Verabreichung

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

a) der möglichen Wirkungen einer akuten Überdosis bei der Zieltierart;

b) der möglichen Wirkungen einer unbeabsichtigten Verabreichung an Menschen;

c) der Dosen, die bei Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung sinnvoll verwendet werden können.

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

Die durchzuführenden Prüfungen werden im Hinblick auf Informationen zur Anwendersicherheit ausgewählt; ist z. B. mit einer erheblichen Exposition des Benutzers gegenüber dem Tierarzneimittel durch Inhalation oder Hautkontakt zu rechnen, sollten diese Verabreichungswege untersucht werden.

(4) Toxizität bei wiederholter Verabreichung

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

Normalerweise ist eine Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung an einer Versuchstierart ausreichend. Diese Untersuchung kann durch eine Untersuchung am Zieltier ersetzt werden. Häufigkeit und Weg der Verabreichung sowie die Dauer des Versuchs sind unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen klinischen Anwendungsbedingungen und/oder Exposition der Anwender anzusetzen. Der Antragsteller muss Umfang und Dauer der Studien sowie die gewählten Dosierungen begründen.

(5) Verträglichkeit bei der Zieltierart

Alle Anzeichen von Unverträglichkeit, die bei der Zieltierart im Verlauf der üblicherweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführten Versuche aufgetreten sind, müssen gemäß den Anforderungen von Teil II.4A4 (Verträglichkeit bei den Zieltierarten) zusammenfassend angegeben werden. Die betreffenden Untersuchungen, die Dosierungen, die die Unverträglichkeit hervorgerufen haben, sowie die betreffenden Arten und Rassen sind zu beschreiben. Ferner sind alle unerwarteten physiologischen Veränderungen im Detail anzugeben. Teil 4 des Dossiers muss die vollständigen Berichte dieser Studien enthalten.

(6) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studie zu den Wirkungen auf die Fortpflanzung

Für Produkte, die zur Verwendung bei Zuchttieren bestimmt sind, sind Reproduktionsstudien in Übereinstimmung mit VICH GL43 vorzulegen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Versuchstieren werden für die Bewertung der Auswirkungen auf den Anwender nicht erwartet.

(7) Studie zur Entwicklungstoxizität

Für die Bewertung der Wirkungen bei der Zieltierart sind Studien zur Entwicklungstoxizität nicht erforderlich für Produkte, die nur zur Verwendung bei nicht zu Zuchtzwecken gehaltenen Tieren bestimmt sind. Für andere Produkte ist eine Studie zur Entwicklungstoxizität an mindestens einer Tierart durchzuführen, die die Zieltierart sein kann. Wird die Studie an der Zieltierart durchgeführt, so ist hier eine Zusammenfassung zu geben, und der vollständige Bericht zur Studie ist in Teil 4 des Dossiers aufzunehmen.

Zur Bewertung der Anwendersicherheit sind in allen Fällen, in denen eine signifikante Exposition des Anwenders zu erwarten ist, Standardtests zur Entwicklungstoxizität in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage etablierter Leitlinien (einschließlich VICH GL32 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

(8) Genotoxizität

Das genotoxische Potenzial ist zu untersuchen, um etwaige Veränderungen zu ermitteln, die ein Stoff am genetischen Material von Zellen verursachen kann. Alle Stoffe, die zum ersten Mal in einem Tierarzneimittel verwendet werden, sind auf ihre genotoxischen Eigenschaften hin zu beurteilen.

An dem/den Wirkstoff(en) ist eine Standardbatterie von Genotoxizitätstests in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL23 und OECD-Tests) durchzuführen.

(9) Kanzerogenität

Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Prüfung auf Kanzerogenität sind die Ergebnisse von Genotoxizitätsprüfungen, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und die Ergebnisse von Untersuchungen auf Toxizität bei wiederholter Verabreichung zu berücksichtigen, die das Potenzial für hyper-/neoplastische Veränderungen haben können.

Es sind alle bekannten artspezifischen Toxizitätsmechanismen sowie die Unterschiede im Metabolismus zwischen der in den Prüfungen verwendeten Tierart, der Zieltierart und dem Menschen zu berücksichtigen.

Die Prüfung auf Kanzerogenität ist nach Standardprüfungen auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL28 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

(10) Ausnahmen

Sofern ein Tierarzneimittel zur topischen Anwendung bestimmt ist, muss die systemische Absorption an der Zieltierart geprüft werden. Wenn nachgewiesen ist, dass die systemische Absorption unerheblich ist, kann auf die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Versuche zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und die Prüfungen auf Kanzerogenität verzichtet werden, es sei denn,

a) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Aufnahme des Tierarzneimittels durch das Tier zu erwarten oder

b) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Exposition des Anwenders des Tierarzneimittels zu erwarten.

II.3A4. **Sonstige Anforderungen**

II.3A.4.1 **Spezielle Untersuchungen**

Bei bestimmten Stoffgruppen oder wenn die im Verlauf der Prüfungen bei wiederholter Verabreichung an Tiere beobachteten Wirkungen Veränderungen umfassen, die beispielsweise auf Immunotoxizität, Neurotoxizität oder endokrine Dysfunktion hindeuten, sind weitere Prüfungen erforderlich, z. B. Sensibilisierungsstudien oder Prüfungen auf verzögerte Neurotoxizität. Je nach Art des Arzneimittels kann es erforderlich sein, zusätzliche Studien zur Beurteilung der Mechanismen durchzuführen, die der toxischen Wirkung oder dem Reizpotenzial zugrunde liegen.

Für Produkte, bei denen es zu einer Exposition von Haut und Augen kommen kann, sind Studien zur Reizung und Sensibilisierung vorzulegen. Diese Studien werden mit der endgültigen Formulierung durchgeführt.

Bei der Konzeption solcher Untersuchungen und der Bewertung ihrer Ergebnisse sind der Stand der neuesten wissenschaftlichen Kenntnisse sowie die festgelegten Leitlinien zu berücksichtigen.

II.3A.4.2. **Beobachtungen beim Menschen**

Es sind Informationen vorzulegen, aus denen hervorgeht, ob die pharmakologisch wirksamen Stoffe des Tierarzneimittels als Arzneimittel in der Humantherapie verwendet werden. Trifft dies zu, sind alle am Menschen festgestellten Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen) und deren Ursachen zusammenzustellen, sofern sie für die Beurteilung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels von Bedeutung sein können; dabei sind gegebenenfalls die Ergebnisse veröffentlichter Studien zu berücksichtigen. Sofern Bestandteile der Tierarzneimittel als solche nicht bzw. nicht mehr als Arzneimittel in der Humantherapie angewandt werden, ist dies zu begründen, sofern diese Informationen öffentlich verfügbar sind.

II.3A.4.3. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko für den Menschen**

Die in diesem Punkt beschriebenen Datenanforderungen beziehen sich auf antibakterielle Stoffe und sind möglicherweise nicht in vollem Umfang auf andere Arten von antimikrobiellen Wirkstoffen (nämlich Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika) anwendbar, obwohl die Anforderungen im Prinzip befolgt werden können, sofern sie zutreffen.

Für diese Produkte sind Daten über das mögliche Auftreten resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten erforderlich, die für die menschliche Gesundheit von Bedeutung sind und mit der Verwendung von Tierarzneimitteln in Zusammenhang stehen. Dabei ist besonders wichtig, durch welchen Mechanismus sich derartige Resistenzen entwickeln und selektieren. Der Antragsteller muss erforderlichenfalls Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Entwicklung einer Resistenz infolge der vorgesehenen Verwendung des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

Sind solche Resistenzdaten für die klinische Anwendung des Produkts bei Zieltierarten relevant, ist dies gemäß Teil II.4A2 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil II.4A2 aufgeführten Angaben zu machen.

(1) Für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere muss die Risikobewertung Folgendes umfassen:

a) die Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten (zoonotische und/oder kommensale Bakterien) und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden (Gefahrenidentifizierung);

b) die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der identifizierten Gefahren, die von der Zieltierart aufgrund der Verwendung des betreffenden Tierarzneimittels ausgehen;

c) die Wahrscheinlichkeit einer späteren Exposition des Menschen gegenüber der/den identifizierten Gefahr(en) über den lebensmittelbedingten Weg oder durch direkten Kontakt und die sich daraus ergebenden Folgen für die menschliche Gesundheit (schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit). Leitlinien sind in VICH GL27 und den EU-Leitlinien verfügbar.

(2) Bei Heimtieren ist das Risiko für die menschliche oder öffentliche Gesundheit wie folgt zu prüfen:

a) durch Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden;

b) durch eine Abschätzung der Exposition zoonotischer und kommensaler Bakterien bei der Zieltierart auf der Grundlage der Anwendungsbedingungen des betreffenden Tierarzneimittels;

c) durch Berücksichtigung der späteren Exposition des Menschen gegenüber antimikrobiellen Resistenzen (AMR) und der daraus resultierenden Folgen für die menschliche Gesundheit.

(3) Resistenzen in der Umwelt müssen angegangen werden.

II.3A5. **Anwendersicherheit**

In diesem Abschnitt ist eine Bewertung der in Teil II.3A bis II.3A4 festgestellten Wirkungen aufzunehmen, und diese Wirkungen sind mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung zu setzen, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Anwendersicherheit ist in Übereinstimmung mit den Leitlinien des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) zu behandeln.

II.3A6. **Umweltverträglichkeitsprüfung**

(1) Es ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung zur Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels für die Umwelt ergeben können, sowie zur Ermittlung der Risiken solcher Wirkungen durchzuführen. Im Rahmen der Beurteilung sind außerdem die zur Herabsetzung solcher Risiken gegebenenfalls erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.

(2) Diese Beurteilung besteht aus zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien anzugeben. Darin ist auszuführen, wie eine potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber diesem Arzneimittel aussehen kann und wie hoch das mit dieser Exposition verbundene Risiko ist, wobei insbesondere auf folgende Punkte einzugehen ist:

a) die Zieltierarten und die vorgeschlagenen Anwendungsschemata;

b) die Verabreichungsart, insbesondere das wahrscheinliche Ausmaß eines direkten Eintritts des Arzneimittels in Umweltsysteme;

c) die mögliche Ausscheidung des Arzneimittels, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere; die Persistenz in derartigen Ausscheidungen;

d) die Beseitigung ungenutzter Tierarzneimittel oder anderer Abfälle.

(3) In der zweiten Phase sind weitere Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkungen des Arzneimittels auf besondere Ökosysteme gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien erforderlich. Das Ausmaß der Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel und die verfügbaren Informationen über die physikalisch/chemischen, pharmakologischen und/oder toxikologischen Eigenschaften der betreffenden Wirkstoffe einschließlich der Metaboliten bei einem erkannten Risiko, die im Verlauf der sonstigen gemäß dieser Verordnung erforderlichen Versuche und Prüfungen gewonnen wurden, sind zu berücksichtigen.

(4) Bei Produkten, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tierarten bestimmt sind, werden persistente, bioakkumulierbare und toxische (PBT) oder sehr persistente und sehr bioakkumulierbare (vPvB) Stoffe gemäß den Kriterien in Anhang XIII der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates ([6]) (REACH-Verordnung) eingestuft und gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien für die PBT- und vPvB-Bewertung von Stoffen in Tierarzneimitteln bewertet.

II.3B. **Rückstandsversuche**

(1) Für diesen Punkt gelten die Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Rates.

(2) Mit der Untersuchung des Abbaus von Rückständen in essbaren Geweben oder von Eiern, Milch und Honig (gegebenenfalls Wachs), die von behandelten Tieren gewonnen wurden, soll festgestellt werden, unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang Rückstände in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln bestehen bleiben. Außerdem dienen diese Untersuchungen dazu, Wartezeiten festzulegen.

(3) Bei Tierarzneimitteln, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, muss aus den Rückstandsunterlagen Folgendes hervorgehen:

a) in welchem Umfang und wie lange Rückstände der Tierarzneimittel oder deren Metaboliten in den essbaren Geweben oder in Milch, Eiern und/oder Honig (gegebenenfalls Wachs) der behandelten Tiere bestehen bleiben;

b) dass es möglich ist, realistische Wartezeiten festzulegen, die in der Tierzucht auch praktisch eingehalten werden können, um alle Risiken für die Gesundheit der Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, zu vermeiden;

c) dass die Analyseverfahren, die für die Untersuchung des Abbaus von Rückständen verwendet werden, hinreichend validiert sind, sodass mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die vorgelegten Rückstandsdaten als Grundlage für die Festsetzung einer Wartezeit ausreichen.

II.3B1. **Identifizierung des Arzneimittels**

Die bei den Versuchen verwendeten Tierarzneimittel sind anhand folgender Merkmale zu identifizieren:

a) Zusammensetzung;

b) physikalische und chemische Versuchsergebnisse (Stärke und Reinheit) für die betreffenden Chargen;

c) Identifizierung der Charge.

II.3B2. **Abbau von Rückständen (Stoffwechsel und Rückstandskinetik)**

(1) Zweck dieser Versuche, durch die die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der Rückstände im Zieltier nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels abgebaut werden, ist die Bestimmung von Wartezeiten, die erforderlich sind, um sicherzustellen, dass in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, keine Rückstände vorhanden sind, die eine Gefahr für den Verbraucher darstellen können.

([6]) Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission (ABl. L 396 vom 30.12.2006, S. 1).

(2) Der aktuelle Stand der Rückstandshöchstmengen für die Bestandteile des Tierarzneimittels bei den betreffenden Zieltierarten ist zu melden.

(3) Die Menge der vorhandenen Rückstände ist zu einer ausreichenden Anzahl von Zeitpunkten zu bestimmen, nachdem die Versuchstiere die letzte Dosis des Tierarzneimittels erhalten haben. Die Studien an Säugetieren und Vögeln sind gemäß VICH GL48 und anderen einschlägigen Leitlinien durchzuführen. Rückstandsuntersuchungen in Honig sind gemäß VICH GL56 und Untersuchungen über den Rückstandsabbau von im Wasser lebenden Tierarten gemäß VICH GL57 durchzuführen.

(4) Auf der Grundlage der Bewertung ist die Begründung für die vorgeschlagene Wartezeit zu behandeln.

II.3B3. **Methoden zur Rückstandsanalyse**

Die Studie(n) über den Abbau von Rückständen, das/die Analyseverfahren und dessen/deren Validierung sind gemäß VICH GL49 durchzuführen.

Die Analysemethode trägt dem wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung Rechnung.

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

II.4A. **Vorklinische Studien**

Vorklinische Studien dienen der Untersuchung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts bei der Zieltierart und sind erforderlich, um die pharmakologische Aktivität, die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Dosis und das Dosierungsintervall, die (etwaigen) Resistenzen und die Verträglichkeit des Produkts bei der Zieltierart zu ermitteln.

II.4A1. **Pharmakologie**

II.4A.1.1. **Pharmacodynamics**

(1) Die pharmakodynamischen Wirkungen der im Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoffe sind zu charakterisieren.

(2) Die Wirkungsweise und die pharmakologischen Auswirkungen, auf denen die empfohlene praktische Anwendung basiert, wird angemessen beschrieben, was auch für die (etwaigen) Nebenwirkungen gilt. Generell sind die Wirkungen auf die wichtigsten Körperfunktionen zu untersuchen. Die Ergebnisse sind quantitativ darzustellen (beispielsweise durch Dosis-Wirkungs-Kurven und/oder Zeit-Wirkungs-Kurven usw.) und, soweit möglich, im Vergleich zu einem Stoff, dessen Wirkung gut bekannt ist (wird für einen Stoff eine stärkere Wirksamkeit als beim bekannten Stoff behauptet, ist der Unterschied nachzuweisen und aufzuzeigen, dass er statistisch signifikant ist).

(3) Jeder Einfluss der anderen Eigenschaften des Arzneimittels (wie etwa der Verabreichungsweg oder die Formulierung) auf die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes muss untersucht werden.

(4) Sofern es sich bei den Versuchsmethoden nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so genau zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind, und ihre Validierung nachgewiesen wird. Die Versuchsergebnisse sind klar darzulegen und das Ergebnis etwaiger statistischer Vergleiche ist zu unterbreiten.

(5) Sofern keine stichhaltigen Gegenargumente vorgelegt werden können, ist jede quantitative Änderung von Reaktionen aufgrund wiederholter Verabreichung des Stoffes ebenfalls zu untersuchen.

II.4A.1.2. **Pharmakokinetik**

(1) Im Rahmen einer Beurteilung der klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart sind Angaben über die grundlegenden pharmakokinetischen Abläufe bei einem Wirkstoff erforderlich, insbesondere wenn es sich um einen neuen Stoff oder eine neue Formulierung handelt.

(2) Die Zielsetzung pharmakokinetischer Studien bei der Zieltierart kann in folgende vier Kernbereiche unterteilt werden:

a) Beschreibung der grundlegenden pharmakokinetischen Eigenschaften (nämlich Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung) des Wirkstoffs in der Formulierung;

b) Anwendung dieser pharmakokinetischen Merkmale zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema, Plasma- und Gewebekonzentration im zeitlichen Verlauf und pharmakologischen, therapeutischen oder toxischen Wirkungen;

c) gegebenenfalls Vergleich der pharmakokinetischen Parameter der verschiedenen Zieltierarten und Untersuchung der Frage, ob etwaige Unterschiede zwischen den Arten Folgen für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart haben;

d) gegebenenfalls Vergleich der Bioverfügbarkeit, um den Abgleich von Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsinformationen zwischen verschiedenen Produkten, Darreichungsformen, Stärken oder Verabreichungswegen zu erhärten oder um die Auswirkungen von Änderungen in der Herstellung oder Zusammensetzung zu vergleichen.

(3) Bei der Zieltierart sind pharmakokinetische Studien in der Regel als Ergänzung der pharmakodynamischen Studien für eine fundierte Festlegung von sicheren und wirksamen Dosierungsschemata (Verabreichungsweg und -ort, Dosis, Dosierungsintervalle, Anzahl der Verabreichungen usw.) erforderlich. Zusätzliche pharmakokinetische Studien können erforderlich werden, um Dosierungsschemata im Einklang mit bestimmten Populationsvariablen festlegen zu können.

(4) Wurden pharmakokinetische Studien gemäß Teil 3 des Dossiers eingereicht, können Querverweise auf diese Studien aufgenommen werden. Für fixe Kombinationen wird auf Abschnitt IV verwiesen.

II.4A2. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren**

(1) Für betroffene Tierarzneimittel (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe, Antiparasitika) sind Angaben über derzeitige Resistenzen (falls zutreffend) und über das potenzielle Auftreten von Resistenzen von klinischer Relevanz für die beanspruchte Indikation bei der Zieltierart vorzulegen. Soweit möglich, sind Informationen über die Resistenzmechanismen, die molekulargenetische Grundlage der Resistenzen und die Rate der Übertragung von Resistenzdeterminanten vorzulegen. Soweit relevant, müssen Informationen zu Ko- und Kreuzresistenzen vorgelegt werden. Der Antragsteller muss Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Resistenzentwicklung bei Organismen von klinischer Relevanz für den Verwendungszweck des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

(2) Resistenzen, die ein Risiko für den Menschen darstellen können, sind gemäß Teil II.3A4 Punkt 3 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil II.3A4 Punkt 3 aufgeführten Angaben zu machen.

II.4A3. **Dosisermittlung und -bestätigung**

Es sind geeignete Daten vorzulegen, um die vorgeschlagene Dosis, das Dosierungsintervall, die Dauer der Behandlung und ein etwaiges Wiederbehandlungsintervall zu begründen.

Für Studien, die unter Feldbedingungen durchgeführt werden, sind sachdienliche Informationen gemäß Teil II.4B vorzulegen, außer bei Vorliegen hinreichender Gründe.

II.4A4. **Verträglichkeit bei den Zieltierarten**

Die lokale und systemische Verträglichkeit des Tierarzneimittels ist bei den Zieltierarten zu untersuchen. Zweck der Unbedenklichkeitsversuche für Zieltierarten ist es, Anzeichen von Unverträglichkeit zu beschreiben und einen angemessenen Sicherheitsspielraum bei Anwendung der empfohlenen Verabreichungswege aufzuzeigen. Dies lässt sich durch Erhöhung der Dosis und/oder durch Verlängerung der Behandlungsdauer erreichen. Der Studienbericht muss detaillierte Angaben zu allen erwarteten pharmakologischen Wirkungen und allen Nebenwirkungen enthalten. Die Durchführung von Unbedenklichkeitsversuchen für Zieltierarten erfolgt in Übereinstimmung mit den internationalen Leitlinien der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Tierarzneimitteln (VICH) und den einschlägigen von der Agentur veröffentlichten Leitlinien. Andere vorklinische Studien, einschließlich Studien gemäß Teil 3, und klinische Prüfungen sowie einschlägige Informationen aus der veröffentlichten Literatur können ebenfalls Informationen zur Sicherheit bei der Zieltierart liefern. An der Zieltierart durchgeführte Studien zur Entwicklungstoxizität sind hier aufzunehmen, und eine Zusammenfassung ist in Teil 3 des Dossiers zu geben.

II.4B. **Klinische Prüfung(en)**

II.4B1. **Allgemeine Grundsätze**

(1) Klinische Prüfungen sind unter angemessener Berücksichtigung der internationalen Leitlinien der VICH zur guten klinischen Praxis und der von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu planen, durchzuführen und zu melden. Daten aus klinischen Prüfungen, die außerhalb der Union durchgeführt wurden, dürfen nur dann zur Bewertung eines Zulassungsantrags herangezogen werden, wenn diese Daten ausreichend repräsentativ für die Situation in der EU sind.

(2) Experimentelle Daten, wie z. B. Sondierungs-/Pilotversuche, oder Ergebnisse aus nichtexperimentellen Ansätzen müssen durch klinische Prüfungen bestätigt werden; anderenfalls ist dies zu begründen.

(3) Zweck der klinischen Prüfung ist es, unter Feldbedingungen die Sicherheit für die Zieltierart und die Wirksamkeit eines Tierarzneimittels unter normalen Bedingungen der Tierhaltung und/oder im Rahmen einer normalen tierärztlichen Praxis zu untersuchen. Sie müssen die Wirkung des Tierarzneimittels nach Verabreichung an die vorgesehene Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas und des/der vorgeschlagenen Verabreichungsweges/-wege nachweisen. Der Aufbau der Prüfung zielt darauf ab, Indikationen zu erhärten und Gegenanzeigen je nach Tierart, Alter, Rasse und Geschlecht sowie die Anweisungen zum Gebrauch des Tierarzneimittels und mögliche Nebenwirkungen zu spezifizieren.

(4) Alle veterinärklinischen Prüfungen sind entsprechend einem detaillierten Prüfplan durchzuführen.

(5) Bei Formulierungen, die zur Anwendung in veterinärklinischen Prüfungen in der Union bestimmt sind, ist der Hinweis ‚Nur für veterinärklinische Prüfungen' deutlich sichtbar und unlöschbar auf der Etikettierung anzubringen.

(6) Von anderweitig begründeten Ausnahmen abgesehen, sind klinische Prüfungen mit Kontrolltieren (kontrollierte klinische Prüfungen) durchzuführen. Die Ergebnisse, die zur Wirksamkeit des neuen Produkts erzielt wurden, sollten mit jenen bei Zieltierarten verglichen werden, die ein in der Union zugelassenes Tierarzneimittel, das einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagenen Indikationen bei derselben Zieltierart zugelassen ist, oder ein Placebo oder gar keine Behandlung erhalten haben. Alle erzielten Ergebnisse, ob positiv oder negativ, sind zu melden.

(7) Bei Entwurf des Prüfplans, Analyse und Bewertung der klinischen Prüfungen sind feststehende statistische Grundsätze in Übereinstimmung mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu befolgen, sofern nicht anders begründet.

II.4B2. **Dokumentation**

II.4B2.1. **Ergebnisse der vorklinischen Studien**

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

a) Versuche zum Nachweis pharmakologischer Aktivität, einschließlich Versuchen zum Nachweis der pharmakodynamischen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung zugrunde liegen, und Versuchen zum Nachweis des pharmakokinetischen Hauptprofils;

b) Versuche und Untersuchungen zu Resistenzen, falls zutreffend;

c) Versuche zum Nachweis der Sicherheit für die Zieltiere;

d) Versuche zur Bestimmung und Bestätigung der Dosis (einschließlich Dosisintervall, Behandlungsdauer und etwaiges Wiederbehandlungsintervall).

Sofern während der Versuche unerwartete Ergebnisse auftreten, sind diese Ergebnisse im Detail anzugeben. Werden diese Daten gar nicht oder nur teilweise angegeben, ist dies zu begründen. In allen vorklinischen Studienberichten sind folgende Angaben vorzulegen:

a) eine Zusammenfassung;

b) ein Studienprotokoll;

c) eine detaillierte Beschreibung der Ziele, der Konzeption und Durchführung, einschließlich angewandter Methoden, Geräte und Materialien, mit Angaben wie Tierart, Alter, Gewicht, Geschlecht, Anzahl, Rasse oder Stamm der Tiere, Identifizierung der Tiere, Dosis sowie Verabreichungsweg und -schema;

d) eine statistische Analyse der Ergebnisse, falls zutreffend;

e) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart.

II.4B2.2. **Ergebnisse der klinischen Prüfungen**

Alle Angaben sind von jedem Versuchsleiter bei individueller Behandlung auf einzelnen Datenblättern und bei Behandlung von Tiergruppen auf kollektiven Datenblättern festzuhalten.

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

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

a) Anzahl der Kontroll- und Versuchstiere, die entweder individuell oder kollektiv behandelt wurden, mit einer Aufschlüsselung in Bezug auf Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;

b) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen herausgenommenen Tiere mit entsprechender Begründung;

c) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie:

   i) keine Behandlung erhalten haben,

   ii) ein Placebo erhalten haben,

   iii) ein anderes in der EU zugelassenes Tierarzneimittel erhalten haben, welches einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagene(n) Indikation(en) bei denselben Zieltierarten zugelassen ist,

   iv) den in Prüfung befindlichen Wirkstoff in einer anderen Formulierung bzw. auf einem anderen Verabreichungsweg erhalten haben;

d) Häufigkeit des Auftretens der beobachteten Nebenwirkungen;

e) gegebenenfalls Beobachtungen zur Auswirkung auf die Nutzleistung der Tiere;

f) ausführliche Angaben zu Versuchstieren, die wegen ihres Alters sowie der Zucht- oder Fütterungsmethoden oder angesichts ihres Verwendungszwecks größeren Risiken ausgesetzt sein können, oder zu Tieren, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besondere Aufmerksamkeit erfordert;

g) eine statistische Auswertung der Ergebnisse.

Der Hauptversuchsleiter muss allgemeine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen und insbesondere unter Berücksichtigung aller Informationen zu Indikationen und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittlicher Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls aller beobachteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Zusatzstoffen in Futtermitteln sowie aller während der Behandlung zu treffenden besonderen Vorkehrungen und der möglicherweise festgestellten klinischen Anzeichen einer Überdosis ziehen.

ABSCHNITT III

ANFORDERUNGEN FÜR BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Unbeschadet der besonderen Anforderungen des Unionsrechts über die Eindämmung und Bekämpfung bestimmter infektiöser Tierkrankheiten gelten für biologische Tierarzneimittel die nachstehenden Anforderungen, es sei denn die Arzneimittel sind, wie in Abschnitt IV und V und in den einschlägigen Leitlinien festgelegt, für die Anwendung bei gewissen Arten und bestimmten Indikationen bestimmt.

ABSCHNITT IIIa

ANFORDERUNGEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE BIOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Die nachstehenden Anforderungen gelten für biologische Tierarzneimittel gemäß der in Artikel 4 Absatz 6 enthaltenen Definition, bei denen es sich nicht um Produkte handelt, die in Artikel 4 Absatz 5 definiert sind, bzw. sofern in Abschnitt IV nicht anders vorgesehen.

Hinsichtlich der Einhaltung der in diesem Abschnitt festgelegten Anforderungen ist Flexibilität zulässig, doch müssen Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs wissenschaftlich begründet sein und auf spezifischen Eigenschaften des biologischen Produkts beruhen. Für bestimmte Stoffe können je nach Art des Produkts zusätzlich zu den in diesem Abschnitt aufgeführten Anforderungen weitere Sicherheitsdaten erforderlich sein.

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

Es wird auf Abschnitt I verwiesen.

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

IIIa.2A. **Produktbeschreibung**

IIIa.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

(1) Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels muss angegeben sein. Dieser Abschnitt enthält Informationen über:

a) den Wirkstoff/die Wirkstoffe;

b) die Bestandteile der verwendeten Arzneiträgerstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der Adjuvanzien; Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Farbstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe, Marker usw.;

c) die Zusammensetzung, d. h. eine Auflistung aller Bestandteile der Darreichungsform und ihre Menge pro Einheit (einschließlich etwaiger Zuschläge), die Funktion der Bestandteile und ein Verweis auf ihre Qualitätsstandards (z. B. begleitende Monografien oder Herstellerspezifikationen);

d) begleitende(s) Lösungsmittel zur Rekonstituierung;

e) die Art des Behältnisses und seines Verschlusses, die für die Darreichungsform und gegebenenfalls für begleitende Lösungsmittel zur Rekonstituierung und Geräte verwendet werden. Wird die Vorrichtung nicht mit dem biologischen Tierarzneimittel geliefert, sind zweckdienliche Angaben zur Vorrichtung zu machen.

(2) Was die quantitative Zusammensetzung aller Wirkstoffe und Arzneiträgerstoffe der Tierarzneimittel betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden Wirkstoff oder Arzneiträgerstoff die Masse oder die Zahl der Einheiten biologischer Aktivität je Einnahme-, Masse- oder Volumeneinheit anzugeben.

(3) Wenn möglich, ist die biologische Aktivität je Masse- oder Volumeneinheit anzugeben. Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden; anderenfalls ist dies zu begründen. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Aktivität unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

(4) Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines biologischen Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 8 vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:

a) Bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls dort nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, die für alle diese Stoffe verpflichtend wird, und zwar unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch;

b) Bei den übrigen Stoffen ist der von der WHO empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten;

c) bei Farbstoffen ist die ‚E'-Nummer gemäß der Richtlinie 2009/35/EG zu verwenden.

IIIa.2A2. **Produktentwicklung**

Es ist eine Erklärung abzugeben, die unter anderem Folgendes umfasst:

a) die Auswahl der Zusammensetzung und die Auswahl der Bestandteile, insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration;

b) die Aufnahme eines Konservierungsmittels in die Zusammensetzung ist zu begründen;

c) die Primärverpackung und die Eignung des Behältnisses und seines Verschlusssystems für Lagerung und Verwendung des Fertigprodukts. Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Fertigprodukt und Primärverpackung ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt;

d) die mikrobiologischen Merkmale (mikrobiologische Reinheit und antimikrobielle Eigenschaften) und die Anwendungshinweise;

e) die mögliche weitere Verpackung, gegebenenfalls eine äußere Umhüllung;

f) die vorgeschlagenen Packungsgrößen in Bezug auf den vorgeschlagenen Verabreichungsweg, die Posologie und die Zieltierarten;

g) etwaige Zuschläge in der Formulierung, um die Mindestwirksamkeit bei Ablauf der Haltbarkeit zu gewährleisten, mit Begründung;

h) die Auswahl des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs und des Fertigprodukts;

i) Unterschiede zwischen den Herstellungsprozessen, die zur Herstellung der in den klinischen Prüfungen verwendeten Chargen verwendet werden, und dem im Zulassungsantrag beschriebenen Prozess sind zu erörtern;

j) wenn dem Fertigprodukt eine Dosiervorrichtung beigefügt ist, muss die Genauigkeit der Dosierung(en) nachgewiesen werden;

k) wenn ein Begleittest für das Fertigprodukt empfohlen wird (z. B. ein Diagnoseversuch), müssen einschlägige Informationen über den Test angegeben werden.

l) Diese Erläuterungen sind durch wissenschaftliche Daten über die Produktentwicklung zu erhärten.

IIIa.2A3. **Charakterisierung**

IIIa.2A3.1. **Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale**

(1) Die Charakterisierung eines biotechnologischen oder biologischen Stoffes (die die Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der biologischen Wirkung, der immunochemischen Eigenschaften, der Reinheit und der Verunreinigungen einschließt) mit geeigneten Techniken ist notwendig, um eine geeignete Spezifikation erstellen zu können. Eine ausschließliche Bezugnahme auf Literaturdaten ist nicht akzeptabel, es sei denn, dies ist durch Vorwissen von ähnlichen Molekülen für Änderungen, bei denen keine Sicherheitsbedenken bestehen, gerechtfertigt. Eine angemessene Charakterisierung muss in der Entwicklungsphase und, falls erforderlich, nach wesentlichen Prozessänderungen durchgeführt werden.

(2) Es sind alle verfügbaren einschlägigen Informationen über die Primär-, Sekundär- und übergeordnete Struktur, einschließlich posttranslationaler (z. B. Glykoformen) und anderer Änderungen des Wirkstoffs, anzugeben.

(3) Es sind Angaben zur biologischen Wirkung (d. h. zur spezifischen Fähigkeit oder Kapazität eines Produkts, eine definierte biologische Wirkung zu erzielen) zu machen. In der Regel muss die biologische Wirkung mit einer geeigneten, zuverlässigen und qualifizierten Methode bestimmt oder bewertet werden. Das Fehlen einer solchen Bestimmung ist zu begründen. Es ist bekannt, dass der Umfang der Charakterisierungsdaten während der Entwicklung zunehmen wird.

(4) Die Gründe für die Auswahl der zur Charakterisierung verwendeten Methoden sind anzugeben und ihre Eignung ist zu begründen.

IIIa.2A3.2. **Verunreinigungen**

(1) Es sind prozessbedingte Verunreinigungen (z. B. Proteine und DNA der Wirtszelle, Rückstände von Mitteln, auslaugbare Säulenbestandteile) und produktbedingte Verunreinigungen (z. B. Vorstufen, gespaltene Formen, Abbauprodukte, Aggregate) zu berücksichtigen. Es sind quantitative Angaben zu Verunreinigungen, einschließlich der Höchstmenge für die höchste Dosis, zu machen. Bei bestimmten prozessbedingten Verunreinigungen (z. B. Antischaummittel) kann eine Schätzung der Clearance gerechtfertigt sein.

(2) Falls für bestimmte Verunreinigungen nur qualitative Daten vorgelegt werden, ist dies zu begründen.

IIIa.2B. **Angaben über die Herstellungsweise**

(1) Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 beizufügen sind, sind so abzufassen, dass sie eine angemessene Beschreibung der Art der verwendeten Abläufe gestattet.

(2) Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeiten jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die an der Herstellung, Prüfung und Chargenfreigabe beteiligt sind.

(3) Die Beschreibung des Herstellungsprozesses umfasst mindestens:

a) die verschiedenen Herstellungsstufen, einschließlich der Herstellung des Wirkstoffs und der Beschreibung der Reinigungsschritte;

b) es ist ein Prozessablaufdiagramm aller aufeinanderfolgenden Schritte vorzulegen, damit die Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens und die Risiken nachteiliger Auswirkungen auf die Fertigprodukte, wie z. B. mikrobiologische Kontamination, beurteilt werden können;

c) bei kontinuierlicher Herstellung, umfassende Angaben über die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität und gleichbleibenden Qualität jeder Charge des Fertigprodukts; Es sind Angaben darüber zu machen, wie eine Charge definiert ist, und über die vorgeschlagene(n) kommerzielle(n) Chargengröße(n);

d) Auflistung aller Stoffe in der jeweiligen Stufe ihres Einsatzes, einschließlich jener, die während des Herstellungsvorgangs nicht zurückgewonnen werden können;

e) die Mischung im Einzelnen mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe, einschließlich eines Beispiels für eine repräsentative Produktionscharge;

f) eine Liste der prozessbegleitenden Kontrollen einschließlich der Herstellungsstufe, in der sie durchgeführt werden, und der Akzeptanzkriterien;

g) bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführte Sterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.

(4) Beschreibung, Dokumentation und Ergebnisse der Validierungs- und/oder Bewertungsstudien sind für wichtige Verfahrensschritte oder Gehaltsbestimmungen, die im Herstellungsprozess verwendet werden, vorzulegen (z. B. Validierung des Sterilisierungsverfahren oder der aseptischen Verarbeitung oder Abfüllung), und die Validierung des gesamten Produktionsprozesses ist durch Vorlage der Ergebnisse von drei aufeinanderfolgenden Chargen, die nach der beschriebenen Methode hergestellt wurden, nachzuweisen.

IIIa.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe**

(1) ‚Ausgangsstoffe' im Sinne dieses Teils sind alle Bestandteile, einschließlich Wirkstoffen, die zur Herstellung des biologischen Tierarzneimittels verwendet werden. Zur Herstellung der Wirkstoffe verwendete Kulturmedien gelten als ein einziger Ausgangsstoff.

(2) Die qualitative und quantitative Zusammensetzung muss angegeben werden, falls die Behörden der Auffassung sind, dass diese Informationen wichtig für die Qualität des Fertigprodukts und etwaige dadurch bedingte Risiken sind.

(3) Wird für die Zubereitung dieser Kulturmedien Material tierischen Ursprungs verwendet, müssen auch die Tierart und das verwendete Gewebe daraus hervorgehen und die Übereinstimmung mit den einschlägigen Monografien, einschließlich der allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs, ist nachzuweisen.

(4) Der Antragsteller hat Unterlagen vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass die Ausgangsstoffe, einschließlich Saatmaterial, Zellkulturen, Serumchargen und sonstigen Materials von Tierarten, die TSE übertragen könnten, sowie die Herstellung des Tierarzneimittels den Anforderungen der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel sowie den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

(5) Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

(6) Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen und ist gemäß den folgenden Bestimmungen vorzulegen.

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

(8) Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen der Richtlinie 2009/35/EG genügen.

(9) Die Verwendung von Antibiotika bei der Herstellung und von Konservierungsmitteln muss dem Europäischen Arzneibuch entsprechen.

(10) Bei neuartigen Arzneiträgerstoffen, die erstmalig in der Union in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Arzneiträgerstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind. Für Farbstoffe werden die Konformitätserklärungen in Teil II.2C2 Punkte 3 und 4 als ausreichend angesehen.

IIIa.2C1. **In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe**

(1) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Ausgangsstoffe; anderenfalls ist dies angemessen zu begründen.

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

(3) Die Beschreibung der Analysemethoden kann durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

(4) Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen entsprechen den Angaben im Zulassungsantrag. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Prüfungen durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.

(5) Die zuständigen Behörden können vom Antragsteller geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation oder sonstige Bestimmungen einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügen, um die Qualität der Stoffe zu gewährleisten. Die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden werden auf den vermuteten Mangel hingewiesen.

IIIa.2C2. **Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe**

IIIa.2C2.1. **Ausgangsstoffe biologischer Herkunft**

(1) Sofern Ausgangsstoffe wie Mikroorganismen, Gewebe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut) menschlichen oder tierischen Ursprungs oder biotechnologische Zellstrukturen für die Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, sind Herkunft (auch die geografische Herkunft) und Entstehung der Ausgangsstoffe zu beschreiben und durch Unterlagen zu belegen. Es sind die Herkunft, der allgemeine Gesundheitszustand und der immunologische Status der für die Herstellung verwendeten Tiere anzugeben und das Ausgangsmaterial muss aus genau definierten Bezugsquellen stammen.

(2) Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und Viren) ist gemäß dem Europäischen Arzneibuch für Saatmaterial, einschließlich Zellkulturen und Serumpools, und, soweit möglich, für das Ausgangsmaterial, aus dem sie gewonnen wurden, nachzuweisen.

(3) Angaben sind zu allen Stoffen biologischer Herkunft zu machen, die in einer der Herstellungsstufen verwendet werden. Die Angaben umfassen den Herstellungsvorgang, die Reinigungs-/Inaktivierungsverfahren sowie deren Validierung und alle prozessbegleitenden Kontrollverfahren, durch die die Qualität, Unbedenklichkeit und gleichbleibende Qualität des Fertigprodukts sichergestellt werden soll, sowie Einzelheiten zu allen Kontaminationsprüfungen, die an jeder Charge des Stoffes durchgeführt wurden. Etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsstoffs erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

(4) Sofern Ausgangsstoffe tierischen oder menschlichen Ursprungs verwendet werden, sind die Maßnahmen zu beschreiben, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass sie frei von Fremderregern sind. Wird das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material zu beseitigen oder so zu verarbeiten, dass das Risiko des Vorhandenseins mit einer validierten Behandlung verringert wird. Wird nach der Verarbeitung das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material nur unter der Voraussetzung zu verwenden, dass durch die weitere Verarbeitung des Produkts ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; die Beseitigung und/oder Inaktivierung solcher Fremderreger ist nachzuweisen.

(5) Beim Einsatz von Zellkulturen ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl unverändert geblieben sind.

(6) Für gentechnisch veränderte Ausgangsstoffe müssen diese Angaben Einzelheiten enthalten, wie die Beschreibung der Ausgangszellen oder -stämme, den Aufbau des Expressionsvektors (Name, Herkunft, Funktion des Replikons, Promotor, Enhancer und andere Regulatoren), Kontrolle der effektiv eingefügten DNA- oder RNA-Sequenz, oligonukleotide Plasmidvektorsequenzen von Zellen, zur Kotransfektion verwendetes Plasmid, hinzugefügte oder entfernte Gene, biologische Eigenschaften des fertigen Konstrukts und der exprimierten Gene, Vervielfältigungszahl und genetische Stabilität.

(7) Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem qualitativen Teil des Zulassungsantrags die gemäß Richtlinie 2001/18/EG vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.

(8) Sofern erforderlich, sind Proben der biologischen Ausgangsstoffe oder der in den Prüfverfahren verwendeten Reagenzien vorzulegen, sodass die zuständige Behörde Kontrollprüfungen durchführen lassen kann.

IIIa.2C2.2. **Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft**

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

a) Der Name des Ausgangsstoffs, der den Vorschriften von Teil IIIa.2A1 Punkt 4 entspricht, ist durch handelsübliche oder wissenschaftliche Synonyme zu ergänzen;

b) Beschreibung des Ausgangsstoffs, in ähnlicher Form abgefasst wie eine Beschreibung im Europäischen Arzneibuch;

c) Funktion des Ausgangsstoffs;

d) Identifizierungsmethoden;

e) etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsmaterials erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

IIIa.2D. **Kontrollen während des Herstellungsprozesses**

(1) Das Dossier muss Angaben zu den Kontrollen während der Herstellung enthalten, die an Zwischenherstellungsphasen durchgeführt werden, um die Konstanz des Herstellungsverfahrens und die gleichbleibende Qualität des Fertigprodukts festzustellen. Für jede Kontrolle sind Spezifikationen festzulegen und die Analysemethoden zu beschreiben. Eine Validierung der Kontrollen ist vorzusehen, sofern nicht anders begründet.

(2) In der Spezifikation für die Wirkstoffcharge(n) sind Akzeptanzkriterien zusammen mit den Kontrollen festzulegen, die zur ausreichenden Kontrolle der Wirkstoffqualität verwendet werden. Eine Kontrolle auf biologische Aktivität ist vorzusehen, sofern nicht anders begründet. Für die Verunreinigungen sind unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten Obergrenzen festzulegen. Die mikrobiologische Qualität des Wirkstoffs muss angegeben werden. Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und Viren) ist gemäß dem Europäischen Arzneibuch nachzuweisen.

(3) Gemäß der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung des Leidens führt.

IIIa.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt**

IIIa.2E1 **Spezifikation des Fertigprodukts**

Bei allen Kontrollen muss die Beschreibung der Verfahren zur Analyse des Fertigprodukts hinreichend detailliert für eine Qualitätsbeurteilung sein.

Sofern Testverfahren und Grenzwerte angewandt werden, die nicht in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder andernfalls in dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführt sind, muss, wenn geeignete Monografien vorliegen, der Nachweis erbracht werden, dass das Fertigprodukt den Qualitätsanforderungen jenes Arzneibuchs für die betreffende Darreichungsform entsprechen würde, wenn es im Einklang mit diesen Monografien geprüft würde. In dem Zulassungsantrag sind die Prüfungen anzugeben, die an repräsentativen Proben jeder Charge des Fertigprodukts durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Prüfungen, die am endgültigen unabgefüllten Produkt anstelle der daraus hergestellten Charge oder Chargen durchgeführt werden, ist gegebenenfalls anzugeben. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Prüfungen ist zu rechtfertigen. Akzeptanzkriterien für die Freigabe müssen angegeben und begründet werden. Die Validierung der am Fertigprodukt durchgeführten Kontrollen ist vorzulegen.

Für die Verunreinigungen sind unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten Obergrenzen festzulegen.

IIIa.2E2 **Methodenbeschreibungen und Validierung von Freigabeprüfungen**

(1) Allgemeine Merkmale

Die Prüfung von allgemeinen Merkmalen erstreckt sich gegebenenfalls auf die Erscheinung des Fertigprodukts und physikalische, oder chemische Prüfungen, physikalische Merkmale wie pH-Wert, Osmolalität usw. Für jedes dieser Merkmale müssen vom Antragsteller in jedem einzelnen Fall Spezifikationen mit geeigneten Sicherheitskoeffizienten erstellt werden.

(2) Identifizierung und Potenzprüfung

Erforderlichenfalls ist auch eine spezifische Prüfung zur Identifizierung des Wirkstoffs durchzuführen. Gegebenenfalls kann die Identitätsprüfung mit der Potenzprüfung kombiniert werden.

Es ist eine Prüfung der Wirkung oder eine Prüfung zur Quantifizierung des Wirkstoffs oder eine Prüfung zur quantitativen Messung der Funktion (biologische/funktionelle Wirkung), die mit relevanten biologischen Eigenschaften verbunden ist, durchzuführen, um nachzuweisen, dass jede Charge die entsprechende Potenz enthält, um ihre Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten.

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

Kommt es bei der Herstellung des Fertigprodukts zu Abbauprozessen, ist der annehmbare Höchstwert unmittelbar nach der Herstellung für Einzel- und Gesamtabbauprodukte anzugeben.

(3) Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs

Soweit erforderlich, sind an den Arzneiträgerstoffen zumindest Prüfungen zur Identifizierung durchzuführen. Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für alle anderen Bestandteile von Arzneiträgerstoffen, die im Verdacht stehen, zu Nebenwirkungen zu führen, zwingend vorgeschrieben. Falls zutreffend, sind Menge und Art des Adjuvans und seiner Bestandteile am Fertigprodukt zu überprüfen; anderenfalls ist dies zu begründen.

(4) Prüfungen auf Sterilität und Reinheit

Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und bakterielle Endotoxine, soweit relevant) ist gemäß dem Europäischen Arzneibuch nachzuweisen. Es sind geeignete Prüfungen zum Nachweis der Freiheit von Kontamination durch andere Stoffe entsprechend der Art des biologischen Tierarzneimittels, der Herstellungsmethode und -bedingungen durchzuführen. Werden routinemäßig weniger Prüfungen je Charge durchgeführt, als in dem einschlägigen Europäischen Arzneibuch vorgeschrieben sind, müssen diese für die Einhaltung der Monografie maßgeblich sein. Es sind Nachweise vorzulegen, dass das biologische Tierarzneimittel die Anforderungen erfüllen würde, würde es in vollem Umfang gemäß der Monografie geprüft.

(5) Feuchtigkeitsrückstände

Jede Charge eines lyophilisierten Produkts oder einer Tablette ist auf Feuchtigkeitsrückstände zu prüfen.

(6) Füllvolumen

Geeignete Prüfungen zum Nachweis des korrekten Füllvolumens müssen durchgeführt werden.

IIIa.2E3. **Referenzstandards oder -materialien**

Es sind Informationen über den Herstellungsprozess des Referenzmaterials anzugeben. Wenn während der Produktentwicklung mehr als ein Referenzstandard für eine bestimmte Prüfung verwendet wurde, muss eine Qualifizierungshistorie vorgelegt werden, die beschreibt, wie die Beziehung zwischen den verschiedenen Normen aufrechterhalten wurde.

Falls andere Referenzzubereitungen und -standards als im Europäischen Arzneimittelbuch vorgesehen verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

IIIa.2F. **Gleichbleibende Qualität der Chargen**

IIIa.2F1. **Wirkstoff**

Damit eine gleichbleibende Qualität des Wirkstoffs von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, sind Daten von repräsentativen Chargen vorzulegen.

IIIa.2F2. **Fertigprodukt**

Damit eine gleichbleibende Qualität von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, ist ein vollständiges Protokoll für drei aufeinanderfolgende und für die Routineproduktion repräsentative Chargen vorzulegen.

IIIa.2G. **Haltbarkeitsversuche**

(1) Die Haltbarkeitsversuche umfassen die Haltbarkeit des Wirkstoffs und des Fertigprodukts, einschließlich gegebenenfalls des/der Lösungsmittel(s). Wenn der/die Wirkstoff(e) gelagert wird/werden, müssen die vorgesehenen Bedingungen und die Dauer der Lagerung auf der Grundlage von Haltbarkeitsdaten festgelegt werden; sie können entweder durch Prüfung der Wirkstoffe selbst oder durch entsprechende Prüfung des Fertigprodukts gewonnen werden.

(2) Zu beschreiben sind die Prüfungen, die durchgeführt wurden, um die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, wie vom Antragsteller vorgeschlagen, zu erhärten. Diese Versuche müssen immer Echtzeitstudien sein; sie sind an mindestens drei repräsentativen Chargen durchzuführen, die im Einklang mit dem beschriebenen Produktionsverfahren hergestellt wurden, sowie an Produkten, die im endgültigen Behältnis gelagert sind; diese Versuche umfassen biologische und physikalisch-chemische Haltbarkeitsprüfungen, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, für das Fertigprodukt bis zum Ablauf der angegebenen Haltbarkeitsdauer.

(3) Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter allen vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen. Die Ergebnisse der Haltbarkeitsstudie sind bei der Festlegung geeigneter Formulierungs- und Freigabespezifikationen zu berücksichtigen, um die Konformität des Produkts mit der angegebenen Haltbarkeitsdauer sicherzustellen.

(4) Bei Arzneimitteln, die über das Futter verabreicht werden, müssen die Angaben bezüglich der Haltbarkeit, falls erforderlich, auch für die verschiedenen Stadien des Mischvorgangs bei Einhaltung der empfohlenen Anweisungen gemacht werden.

(5) Muss das Fertigprodukt vor der Verabreichung rekonstituiert oder muss es in Trinkwasser verabreicht werden, sind genaue Angaben zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das entsprechend den Anweisungen rekonstituierte Produkt erforderlich. Zur Untermauerung der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte Produkt sind Daten vorzulegen.

(6) Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme oder Öffnung des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.

(7) Ist damit zu rechnen, dass sich bei einem Fertigprodukt Abbauprodukte bilden, so muss der Antragsteller diese Produkte mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Identifizierung und welche Prüfverfahren angewandt werden.

(8) Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Haltbarkeitsdaten können bei hinreichender Begründung für Derivate dienen, die eines oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.

(9) Die Wirksamkeit jeder Konservierungsart ist nachzuweisen. Angaben zur Wirksamkeit der Konservierungsmittel bei anderen, ähnlichen biologischen Tierarzneimitteln desselben Herstellers sind unter Umständen ausreichend.

IIIa.2H. **Sonstige Informationen**

In das Dossier können auch Informationen über die Qualität des biologischen Tierarzneimittels aufgenommen werden, die in Teil IIIa.2 bis IIIa2G nicht erfasst sind.

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

(1) Der Studienbericht enthält Folgendes:

a) eine Kopie der Studienplanung (Protokoll),

b) gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis eingehalten wurde,

c) eine Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien,

d) eine Beschreibung und Begründung des Prüfsystems,

e) eine Beschreibung der erzielten Ergebnisse, die so ausführlich sein muss, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können,

f) gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse,

g) eine Erörterung der Ergebnisse mit Kommentaren zu OEL und NOEL sowie zu ungewöhnlichen Ergebnissen,

h) Name des Labors,

i) Name des Studienleiters,

j) Unterschrift und Datum,

k) Ort und Zeitraum der Durchführung der Studie,

l) Schlüssel für Abkürzungen und Kodizes, unabhängig davon, ob sie international anerkannt sind oder nicht,

m) Beschreibung von mathematischen und statistischen Verfahren.

(2) Veröffentlichte Studien können akzeptiert werden, wenn sie eine ausreichende Menge an Daten und genügend Details enthalten, um eine unabhängige Bewertung zu ermöglichen. Die Versuchsmethoden sind so genau zu beschreiben, dass sie reproduziert werden können, und der Prüfer muss ihre Validität nachweisen. Zusammenfassungen von Studien, zu denen keine detaillierten Berichte vorliegen, stellen keine vollständigen Unterlagen dar. Zur Erfüllung bestimmter Sicherheitsanforderungen kann auf die EPMAR verwiesen werden, wenn der Stoff zuvor für die Festlegung von Rückstandshöchstmengen bewertet wurde. Wenn auf die EPMAR verwiesen wird, müssen keine Studien vorgelegt werden, die bereits im Rahmen der Rückstands-höchstmengen-Bewertung bewertet wurden; es sind nur neue Studien vorzulegen, die für die Bewertung der Rückstandshöchstmengen nicht verfügbar waren. Wenn der Verabreichungsweg (z. B. für den Anwender) nicht identisch ist mit dem gemäß der Verordnung (EU) 2018/78 verwendeten Weg, können neue Studien erforderlich sein.

IIIa.3A. **Unbedenklichkeitsversuche**

(1) Die Unbedenklichkeitsunterlagen müssen zur Bewertung von Folgendem angemessen sein:

a) der potenziellen Toxizität des Tierarzneimittels und aller gefährlichen oder unerwünschten Wirkungen bei den Zieltierarten, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können;

b) der potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können;

c) der potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.

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

(3) Ein Arzneiträgerstoff, der erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt wird, oder ein Arzneiträgerstoff, bei dem dies durch ein neue Darreichungsform geschieht, ist wie ein Wirkstoff zu behandeln.

(4) Alle in Teil IIIa.3A aufgeführten Abschnitte müssen behandelt werden. Je nach Art des Produkts sind bestimmte Abschnitte möglicherweise nicht relevant und Studien können, sofern gerechtfertigt, weggelassen werden.

IIIa.3A1. **Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe:**

a) internationaler Freiname (INN),

b) IUPAC-Bezeichnung,

c) Nummer des Chemical Abstracts Service (CAS-Nummer),

d) therapeutische, pharmakologische und chemische Klassifizierung,

e) Synonyme und Abkürzungen,

f) Strukturformel,

g) Molekularformel,

h) Molekulargewicht,

i) Verunreinigungsgrad,

j) qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen,

k) Beschreibung physikalischer Eigenschaften,

l) Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, ausgedrückt in g/l mit Temperaturangabe,

m) Lichtbrechung, optische Rotation usw.,

n) Formulierung des Arzneimittels.

IIIa.3A2. **Pharmakologie**

(1) Pharmakologische Untersuchungen sind zur Klärung der Mechanismen, die die therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels herbeiführen, von fundamentaler Bedeutung, weshalb an Zieltierarten und gegebenenfalls Nichtzieltierarten durchgeführte pharmakologische Untersuchungen aufgenommen werden sollten. Gegebenenfalls kann ein Querverweis auf die in Teil 4 des Dossiers eingereichten Studien erfolgen.

(2) Pharmakologische Untersuchungen können auch zum Verständnis toxikologischer Phänomene beitragen. Wenn ein Tierarzneimittel bei Ausbleiben einer toxischen Reaktion oder bei Dosen, die so niedrig sind, dass kein toxischer Effekt auftritt, pharmakologische Wirkungen aufweist, sind Letztere bei der Bewertung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels in Betracht zu ziehen.

(3) Den Unterlagen zur Unbedenklichkeit sind in jedem Fall ausführliche Angaben über an Versuchstieren durchgeführte pharmakologische Untersuchungen sowie sämtliche einschlägigen Angaben zu den klinischen Prüfungen am Zieltier voranzuschicken.

IIIa.3A2.1. **Pharmakodynamik**

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

IIIa.3A2.2. **Pharmakokinetik**

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

IIIa.3A3. **Toxikologie**

(1) Die Toxikologieunterlagen müssen den Leitlinien der Agentur über den allgemeinen Ansatz für Prüfungen sowie den Leitlinien für spezielle Studien entsprechen. Dieser Leitfaden enthält toxikologische Daten, die für die Feststellung der Anwendersicherheit und die Bewertung der schädlichen Auswirkungen bei Zieltieren und auf die Umwelt erforderlich sind.

(2) Die Toxizitätsstudien sind nicht mit dem formulierten Produkt, sondern mit den Wirkstoffen durchzuführen, sofern nicht spezifisch etwas anderes vorgeschrieben ist.

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

IIIa.3A3.1. **Toxizität bei einmaliger Verabreichung**

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

a) der möglichen Wirkungen einer akuten Überdosis bei der Zieltierart;

b) der möglichen Wirkungen einer unbeabsichtigten Verabreichung an Menschen;

c) der Dosen, die bei Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung sinnvoll verwendet werden können.

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

Die durchzuführenden Prüfungen werden im Hinblick auf Informationen zur Anwendersicherheit ausgewählt; ist z. B. mit einer erheblichen Exposition des Benutzers gegenüber dem Tierarzneimittel durch Inhalation oder Hautkontakt zu rechnen, sollten diese Verabreichungswege untersucht werden.

IIIa.3A3.2. **Toxizität bei wiederholter Verabreichung**

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

Normalerweise ist eine Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung an einer Versuchstierart ausreichend. Diese Untersuchung kann durch eine Untersuchung am Zieltier ersetzt werden. Häufigkeit und Weg der Verabreichung sowie die Dauer des Versuchs sind unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen klinischen Anwendungsbedingungen und/oder Exposition der Anwender anzusetzen. Der Antragsteller muss Umfang und Dauer der Studien sowie die gewählten Dosierungen begründen.

IIIa.3A3.3. **Verträglichkeit bei der Zieltierart**

Alle Anzeichen von Unverträglichkeit, die bei der Zieltierart im Verlauf der üblicherweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführten Versuche aufgetreten sind, müssen gemäß den Anforderungen in Teil IIIa.4A4 (Verträglichkeit bei den Zieltierarten) zusammenfassend angegeben werden. Die betreffenden Untersuchungen, die Dosierungen, die die Unverträglichkeit hervorgerufen haben, sowie die betreffenden Arten und Rassen sind zu beschreiben. Ferner sind alle unerwarteten physiologischen Veränderungen im Detail anzugeben. Teil 4 des Dossiers muss die vollständigen Berichte dieser Studien enthalten.

IIIa.3A3.4. **Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

(1) Studie zu den Wirkungen auf die Fortpflanzung

Für Produkte, die zur Verwendung bei Zuchttieren bestimmt sind, sind Reproduktionsstudien in Übereinstimmung mit VICH GL43 vorzulegen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Versuchstieren werden für die Bewertung der Auswirkungen auf den Anwender nicht erwartet.

(2) Studie zur Entwicklungstoxizität

Für die Bewertung der Wirkungen bei der Zieltierart sind Studien zur Entwicklungstoxizität nicht erforderlich für Produkte, die nur zur Verwendung bei nicht zu Zuchtzwecken gehaltenen Tieren bestimmt sind. Für andere Produkte ist eine Studie zur Entwicklungstoxizität an mindestens einer Tierart durchzuführen, die die Zieltierart sein kann.

Zur Bewertung der Anwendersicherheit sind in allen Fällen, in denen eine signifikante Exposition des Anwenders zu erwarten ist, Standardtests zur Entwicklungstoxizität in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage etablierter Leitlinien (einschließlich VICH GL32 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

IIIa.3A3.5. **Genotoxizität**

Das genotoxische Potenzial ist zu untersuchen, um etwaige Veränderungen zu ermitteln, die ein Stoff am genetischen Material von Zellen verursachen kann; anderenfalls ist dies zu begründen. Alle Stoffe, die zum ersten Mal in einem Tierarzneimittel verwendet werden, sind auf ihre genotoxischen Eigenschaften hin zu beurteilen.

An dem/den Wirkstoff(en) ist in der Regel eine Standardbatterie von Genotoxizitätstests in Übereinstimmung mit Standardtests auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL23 und OECD-Tests) durchzuführen.

IIIa.3A3.6. **Kanzerogenität**

Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Prüfung auf Kanzerogenität sind die Ergebnisse von Genotoxizitätsprüfungen, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und die Ergebnisse von Untersuchungen auf Toxizität bei wiederholter Verabreichung zu berücksichtigen, die das Potenzial für hyper-/neoplastische Veränderungen haben können.

Es sind alle bekannten artspezifischen Toxizitätsmechanismen sowie die Unterschiede im Metabolismus zwischen der in den Prüfungen verwendeten Tierart, der Zieltierart und dem Menschen zu berücksichtigen.

Die Prüfung der Kanzerogenität ist nach Standardprüfungen auf der Grundlage festgelegter Leitlinien (einschließlich VICH GL28 und OECD-Prüfungen) durchzuführen.

IIIa.3A3.7. **Ausnahmen**

Sofern ein Tierarzneimittel zur topischen Anwendung bestimmt ist, muss die systemische Absorption an der Zieltierart geprüft werden. Wenn nachgewiesen ist, dass die systemische Absorption unerheblich ist, kann auf die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Versuche zur Entwicklungstoxizität und die Kanzerogenitätsprüfungen verzichtet werden, es sei denn, dass

a) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Aufnahme des Tierarzneimittels durch das Tier zu erwarten oder

b) unter den festgelegten Anwendungsbedingungen ist eine orale Exposition des Anwenders des Tierarzneimittels zu erwarten.

IIIa.3A4. **Sonstige Anforderungen**

IIIa.3A4.1. **Spezielle Untersuchungen**

Bei bestimmten Stoffgruppen oder wenn die im Verlauf der Prüfungen bei wiederholter Verabreichung an Tiere beobachteten Wirkungen Veränderungen umfassen, die beispielsweise auf Immunogenität, Immunotoxizität, Neurotoxizität oder endokrine Dysfunktion hindeuten, sind weitere Prüfungen erforderlich, z. B. Sensibilisierungsstudien oder Prüfungen auf verzögerte Neurotoxizität. Je nach Art des Arzneimittels kann es erforderlich sein, zusätzliche Studien zur Beurteilung der Mechanismen durchzuführen, die der toxischen Wirkung oder dem Reizpotenzial zugrunde liegen.

Für Produkte, bei denen es zu einer Exposition von Haut und Augen kommen kann, sind Studien zur Reizung und Sensibilisierung vorzulegen. Diese Studien werden normalerweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführt.

Bei der Konzeption solcher Untersuchungen und der Bewertung ihrer Ergebnisse sind der Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse sowie die festgelegten Leitlinien zu berücksichtigen.

IIIa.3A4.2. **Beobachtungen beim Menschen**

Es sind Informationen dazu vorzulegen, ob die pharmakologisch wirksamen Stoffe des Tierarzneimittels als Arzneimittel in der Humantherapie verwendet werden. Trifft dies zu, sind alle am Menschen in veröffentlichen Studien festgestellten Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen) und deren Ursachen zusammenzustellen, sofern sie für die Beurteilung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels von Bedeutung sein können; wenn Bestandteile der Tierarzneimittel als solche bzw. aus Sicherheitsgründen nicht mehr als Arzneimittel in der Humantherapie angewandt werden, ist dies zu begründen, sofern diese Daten öffentlich zugänglich sind.

IIIa.3A4.3. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko beim Menschen**

Die in diesem Punkt genannten Datenanforderungen beziehen sich auf antibakterielle Stoffe und sind möglicherweise nicht in vollem Umfang auf andere Arten von antimikrobiellen Wirkstoffen (nämlich Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika); für andere als antibakterielle Stoffe, für die das Vorhandensein einer antimikrobiellen Resistenz belegt ist, können gegebenenfalls dieselben Anforderungen befolgt werden.

Es sind Daten über das mögliche Auftreten resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten erforderlich, die für die menschliche Gesundheit von Bedeutung sind und mit der Verwendung von Tierarzneimitteln in Zusammenhang stehen. Dabei ist besonders wichtig, durch welchen Mechanismus sich derartige Resistenzen entwickeln und selektieren. Falls erforderlich, müssen Maßnahmen vorgeschlagen werden, durch die sich die Entwicklung einer Resistenz gegen den Verwendungszweck des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

Sind solche Resistenzdaten für die klinische Anwendung des Produkts bei Zieltierarten relevant, ist dies gemäß Teil III.4A2 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil IIIa.4A2 aufgeführten Angaben zu machen.

(1) Für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere muss die Risikobewertung Folgendes umfassen:

a) die Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten (zoonotische und/oder kommensale Bakterien) und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden (Gefahrenidentifizierung);

b) die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der identifizierten Gefahren, die von der Zieltierart aufgrund der Verwendung des betreffenden Tierarzneimittels ausgehen;

c) die Wahrscheinlichkeit einer späteren Exposition des Menschen gegenüber der/den identifizierten Gefahr(en) über den lebensmittelbedingten Weg oder durch direkten Kontakt und die sich daraus ergebenden Folgen für die menschliche Gesundheit (schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit). Leitlinien sind in VICH GL27 und den EU-Leitlinien verfügbar.

(2) Bei Heimtieren ist das Risiko für die menschliche oder öffentliche Gesundheit wie folgt zu prüfen:

a) durch Identifizierung resistenter Bakterien oder Resistenzdeterminanten, die mit menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten und durch die Anwendung des antimikrobiellen Tierarzneimittels bei Zieltieren selektiert werden;

b) durch eine Abschätzung der Exposition von zoonotischen und kommensalen Bakterien bei der Zieltierart auf der Grundlage der Anwendungsbedingungen des betreffenden Tierarzneimittels;

c) durch Berücksichtigung der späteren Exposition des Menschen gegenüber AMR und der daraus resultierenden Folgen für die menschliche Gesundheit.

(3) Resistenzen in der Umwelt müssen angegangen werden.

IIIa.3A5. **Anwendersicherheit**

In diesem Abschnitt zur Anwendersicherheit ist eine Bewertung der in Teil IIIa.3A bis IIIa.3A4 festgestellten Wirkungen aufzunehmen, und diese Wirkungen sind mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung zu setzen, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Anwendersicherheit ist in Übereinstimmung mit den Richtlinien des CVMP zu behandeln.

IIIa.3A6. **Umweltverträglichkeitsprüfung**

IIIa.3A6.1. **Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen**

(1) Es ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung zur Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels für die Umwelt ergeben können, sowie zur Ermittlung der Risiken solcher Wirkungen durchzuführen. Im Rahmen der Beurteilung sind außerdem die zur Herabsetzung solcher Risiken gegebenenfalls erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.

(2) Diese Beurteilung besteht aus zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien anzugeben. Die potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel sowie das Ausmaß des mit einer solchen Exposition verbundenen Risikos sind unter Berücksichtigung folgender Elemente anzugeben:

a) der Zieltierarten und der vorgeschlagenen Anwendungsschemata;

b) der Verabreichungsart, insbesondere des wahrscheinlichen Ausmaßes eines direkten Eintritts des Arzneimittels in Umweltsysteme;

c) der möglichen Ausscheidung des Arzneimittels, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere; der Persistenz in derartigen Ausscheidungen;

d) der Beseitigung ungenutzten Tierarzneimitteln oder anderer Abfälle.

(3) In der zweiten Phase sind weitere Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkungen des Arzneimittels auf besondere Ökosysteme gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien erforderlich. Das Ausmaß der Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel und die verfügbaren Informationen über die physikalisch/chemischen, pharmakologischen und/oder toxikologischen Eigenschaften der betreffenden Wirkstoffe, einschließlich der Metaboliten bei einem erkannten Risiko, die im Verlauf der sonstigen gemäß dieser Verordnung erforderlichen Versuche und Prüfungen gewonnen wurden, sind zu berücksichtigen.

Bei Produkten, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tierarten bestimmt sind, werden persistente, bioakkumulierbare und toxische (PBT) oder sehr persistente und sehr bioakkumulierbare (vPvB) Stoffe gemäß den Kriterien in Anhang XIII der REACH-Verordnung eingestuft und gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien für die PBT- und vPvB-Bewertung von Stoffen in Tierarzneimitteln bewertet.

IIIa.3A6.2. **Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen**

(1) Bei einem Tierarzneimittel, das genetisch veränderte Organismen enthält oder aus solchen besteht, muss der Antrag die Unterlagen gemäß Artikel 2 und Teil C der Richtlinie 2001/18/EG umfassen.

(2) Potenzielle nachteilige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die durch den Gentransfer von GVO auf andere Organismen auftreten können oder sich aus genetischen Veränderungen ergeben, sind von Fall zu Fall genau zu bewerten. Ziel einer solchen Umweltverträglichkeitsprüfung ist es, mögliche direkte und indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen des GVO auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt (einschließlich Pflanzen und Tiere) zu ermitteln und zu bewerten; sie ist nach den Grundsätzen von Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG durchzuführen.

IIIa.3B. **Rückstandsversuche**

(1) Für diesen Punkt gelten die Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Rates.

(2) Mit der Untersuchung des Abbaus von Rückständen in essbaren Geweben oder von Eiern, Milch und Honig (gegebenenfalls Wachs), die von behandelten Tieren gewonnen wurden, soll festgestellt werden, unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang Rückstände in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln bestehen bleiben. Außerdem dienen diese Untersuchungen dazu, Wartezeiten festzulegen.

(3) Bei Tierarzneimitteln, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, muss aus den Rückstandsunterlagen Folgendes hervorgehen:

a) in welchem Umfang und wie lange Rückstände der Tierarzneimittel oder deren Metaboliten in den essbaren Geweben oder in Milch, Eiern und/oder Honig (gegebenenfalls Wachs) der behandelten Tiere bestehen bleiben;

b) dass es möglich ist, realistische Wartezeiten festzulegen, die in der Tierzucht auch praktisch eingehalten werden können, um alle Risiken für die Gesundheit der Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, zu vermeiden;

c) dass die Analyseverfahren, die für die Untersuchung des Abbaus von Rückständen verwendet werden, hinreichend validiert sind, sodass mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die vorgelegten Rückstandsdaten als Grundlage für die Festsetzung einer Wartezeit ausreichen.

IIIa.3B1. **Identifizierung des Arzneimittels**

Die bei den Versuchen verwendeten Tierarzneimittel sind anhand folgender Merkmale zu identifizieren:

a) Zusammensetzung;

b) physikalische und chemische Versuchsergebnisse (Stärke und Reinheit) für die betreffenden Chargen;

c) Identifizierung der Charge.

IIIa.3B2. **Abbau von Rückständen**

(1) Zweck dieser Versuche, durch die die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der Rückstände im Zieltier nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels abgebaut werden, ist die Bestimmung von Wartezeiten, die erforderlich sind, um sicherzustellen, dass in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, keine Rückstände vorhanden sind, die eine Gefahr für den Verbraucher darstellen könnten.

(2) Der aktuelle Stand der Rückstandshöchstmengen für die Bestandteile des Tierarzneimittels bei den betreffenden Zieltierarten ist zu melden.

(3) Die Menge der vorhandenen Rückstände ist zu einer ausreichenden Anzahl von Zeitpunkten zu bestimmen, nachdem die Versuchstiere die letzte Dosis des Tierarzneimittels erhalten haben. Die Studien an Säugetieren und Vögeln sind gemäß VICH GL48 und anderen einschlägigen Leitlinien durchzuführen. Rückstandsuntersuchungen bei Honig sind gemäß VICH GL56 und Untersuchungen über den Rückstandsabbau bei im Wasser lebenden Tierarten gemäß VICH GL57 durchzuführen.

(4) Die Begründung für die vorgeschlagene Wartezeit ist auf die Bewertung zu stützen.

IIIa.3B3. **Methoden zur Rückstandsanalyse**

(1) Die Studie(n) über den Abbau von Rückständen, das/die Analyseverfahren und dessen/deren Validierung sind gemäß VICH GL49 durchzuführen.

(2) Die Eignung der vorgeschlagenen Analysemethoden ist in Bezug auf den wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung zu bewerten.

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

IIIa.4A. **Vorklinische Studien**

Vorklinische Studien dienen der Untersuchung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts bei der Zieltierart und sind erforderlich, um die pharmakologische Aktivität, die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Dosis und das Dosierungsintervall, die (etwaigen) Resistenzen und die Verträglichkeit des Produkts bei der Zieltierart zu ermitteln.

IIIa.4A1. **Pharmakologie**

IIIa.4A1.1. **Pharmakodynamik**

(1) Die pharmakodynamischen Wirkungen der im Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoffe sind zu charakterisieren.

(2) Die Wirkungsweise und die pharmakologischen Auswirkungen, auf denen die empfohlene praktische Anwendung basiert, wird angemessen beschrieben, was auch für die (etwaigen) Nebenwirkungen gilt. Generell sind die Wirkungen auf die wichtigsten Körperfunktionen zu untersuchen. Die Ergebnisse sind quantitativ darzustellen (beispielsweise durch Dosis-Wirkungs-Kurven, Zeit-Wirkungs-Kurven usw.) und sofern möglich durch Vergleich mit einem Stoff, dessen Wirkung gut bekannt ist. Wird für einen Stoff eine stärkere Wirkung behauptet, ist der Unterschied nachzuweisen und aufzuzeigen, dass er statistisch signifikant ist.

(3) Jeder Einfluss der anderen Eigenschaften des Arzneimittels (wie etwa der Verabreichungsweg oder die Formulierung) auf die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes muss untersucht werden.

(4) Sofern es sich bei den Versuchsmethoden nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so genau zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind und ihre Validierung nachgewiesen wird. Die Versuchsergebnisse sind klar darzulegen und das Ergebnis etwaiger statistischer Vergleiche ist zu unterbreiten.

(5) Sofern keine angemessenen Gegenargumente vorgelegt werden können, ist jede quantitative Änderung von Reaktionen aufgrund wiederholter Verabreichung des Stoffes ebenfalls zu untersuchen.

IIIa.4A1.2. **Pharmakokinetik**

(1) Im Rahmen einer Beurteilung der klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart sind Angaben über die grundlegenden pharmakokinetischen Abläufe bei einem Wirkstoff erforderlich, insbesondere wenn es sich um einen neuen Stoff oder eine neue Formulierung handelt.

(2) Die Zielsetzung pharmakokinetischer Studien bei der Zieltierart kann in folgende vier Kernbereiche unterteilt werden:

a) Beschreibung der grundlegenden pharmakokinetischen Eigenschaften (nämlich Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung) des Wirkstoffs in der Formulierung;

b) Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema, Plasma- und Gewebekonzentration im zeitlichen Verlauf und pharmakologischen, therapeutischen oder toxischen Wirkungen;

c) gegebenenfalls Vergleich der pharmakokinetischen Parameter der verschiedenen Zieltierarten und Untersuchung der Frage, ob etwaige Unterschiede zwischen den Arten Folgen für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart haben;

d) gegebenenfalls Vergleich der Bioverfügbarkeit, um den Abgleich von Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsinformationen zwischen verschiedenen Produkten, Darreichungsformen, Stärken oder Verabreichungswegen zu erhärten oder um die Auswirkungen von Änderungen in der Herstellung oder Zusammensetzung zu vergleichen, einschließlich Pilotformulierungen und endgültiger Formulierungen.

(3) Bei der Zieltierart sind pharmakokinetische Studien in der Regel als Ergänzung der pharmakodynamischen Studien für eine fundierte Festlegung von sicheren und wirksamen Dosierungsschemata (Verabreichungsweg und -ort, Dosis, Dosierungsintervalle, Anzahl der Verabreichungen usw.) erforderlich. Zusätzliche pharmakokinetische Studien können erforderlich werden, um Dosierungsschemata im Einklang mit bestimmten Populationsvariablen festlegen zu können.

(4) Wurden pharmakokinetische Studien gemäß Teil 3 des Dossiers eingereicht, können Querverweise auf diese Studien aufgenommen werden.

(5) Für fixe Kombinationen wird auf Abschnitt IV verwiesen.

IIIa.4A2. **Resistenzentwicklung und damit verbundenes Risiko bei Tieren**

(1) Für betroffene biologische Tierarzneimittel (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe und Antiparasitika) sind Angaben über derzeitige Resistenzen (falls zutreffend) und über das potenzielle Auftreten von Resistenzen von klinischer Relevanz für die vorgesehene Indikation bei der Zieltierart vorzulegen. Soweit möglich, sind Informationen über die Resistenzmechanismen, die molekulargenetische Grundlage der Resistenzen und die Rate der Übertragung von Resistenzdeterminanten vorzulegen. Soweit relevant, müssen Informationen zu Ko- und Kreuzresistenzen vorgelegt werden. Der Antragsteller muss Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Resistenzentwicklung bei Organismen von klinischer Relevanz infolge der vorgesehenen Verwendung des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

(2) Resistenzen, die ein Risiko für den Menschen darstellen können, sind in Teil 3 des Antragsdossiers zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil 3 des Dossiers aufgeführten Angaben zu machen.

IIIa.4A3. **Dosisermittlung und -bestätigung**

(1) Es sind geeignete Daten vorzulegen, um die vorgeschlagene Dosis, das Dosierungsintervall, die Dauer der Behandlung und ein etwaiges Wiederbehandlungsintervall zu begründen.

(2) Für Studien, die unter Feldbedingungen durchgeführt werden, sind sachdienliche Informationen vorzulegen, wie bei den klinischen Studien dargestellt.

IIIa.4A4. **Verträglichkeit bei den Zieltierarten**

(1) Die lokale und systemische Verträglichkeit des Tierarzneimittels ist bei den Zieltierarten zu untersuchen. Zweck der Unbedenklichkeitsversuche bei Zieltierarten ist es, Anzeichen von Unverträglichkeit zu beschreiben und einen angemessenen Sicherheitsspielraum bei Anwendung der empfohlenen Verabreichungswege aufzuzeigen. Dies lässt sich durch Erhöhung der Dosis und/oder durch Verlängerung der Behandlungsdauer erreichen.

(2) Der Studienbericht muss detaillierte Angaben zu allen erwarteten pharmakologischen Wirkungen und allen Nebenwirkungen enthalten. Die Durchführung von Unbedenklichkeitsversuchen bei Zieltierarten erfolgt in Übereinstimmung mit den VICH-Leitlinien und den einschlägigen von der Agentur veröffentlichten Leitlinien. Andere vorklinische und klinische Studien sowie einschlägige Informationen aus der veröffentlichten Literatur können ebenfalls Informationen zur Sicherheit bei der Zieltierart liefern.

IIIa.4B. **Klinische Prüfungen**

IIIa.4B1. **Allgemeine Grundsätze**

(1) Klinische Prüfungen sind unter Berücksichtigung der VICH-Leitlinien und der von der Agentur veröffentlichten sachdienlichen Leitlinien zu planen und durchzuführen und es ist darüber zu berichten. Daten aus klinischen Prüfungen, die außerhalb der Union durchgeführt wurden, dürfen nur dann zur Bewertung eines Zulassungsantrags herangezogen werden, wenn diese Daten ausreichend repräsentativ für die Situation in der EU sind.

(2) Experimentelle Daten, wie z. B. Sondierungs-/Pilotversuche, oder Ergebnisse aus nichtexperimentellen Ansätzen müssen durch Daten, die unter normalen Feldbedingungen erhalten wurden, bestätigt werden; anderenfalls ist dies zu begründen.

(3) Zweck der klinischen Prüfung ist es, unter Feldbedingungen die Sicherheit für die Zieltierart und die Wirksamkeit eines Tierarzneimittels unter normalen Bedingungen der Tierhaltung und/oder im Rahmen einer normalen tierärztlichen Praxis zu untersuchen. Sie müssen die Wirkung des Tierarzneimittels nach Verabreichung an die vorgesehene Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas und des/der vorgeschlagenen Verabreichungsweges/-wege nachweisen. Der Aufbau der Prüfung zielt darauf ab, Indikationen zu erhärten und Gegenanzeigen je nach Tierart, Alter, Rasse und Geschlecht sowie die Anweisungen zum Gebrauch des Tierarzneimittels und mögliche Nebenwirkungen zu spezifizieren.

(4) Alle veterinärklinischen Prüfungen sind entsprechend einem detaillierten Prüfplan durchzuführen. Bei Formulierungen, die zur Anwendung in veterinärklinischen Prüfungen in der Union bestimmt sind, ist der Hinweis ‚Nur für veterinärklinische Prüfungen' deutlich sichtbar und unlöschbar auf der Etikettierung anzubringen.

(5) Von anderweitig begründeten Ausnahmen abgesehen, sind klinische Prüfungen mit Kontrolltieren (kontrollierte klinische Prüfungen) durchzuführen. Die Ergebnisse, die zur Wirksamkeit des neuen Produkts erzielt wurden, sollten mit jenen bei Zieltierarten verglichen werden, die ein in der Union zugelassenes Tierarzneimittel, das einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagenen Indikationen bei derselben Zieltierart zugelassen ist, oder ein Placebo oder gar keine Behandlung erhalten haben. Alle erzielten Ergebnisse, ob positiv oder negativ, sind zu melden.

(6) Bei Entwurf des Prüfplans, Analyse und Bewertung der klinischen Prüfungen sind feststehende statistische Grundsätze in Übereinstimmung mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu befolgen, sofern nicht anders begründet.

IIIa.4B2. **Dokumentation**

Das Dossier über die Wirksamkeit muss alle vorklinischen und klinischen Unterlagen enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig für die Tierarzneimittel ausgefallen sind, damit eine objektive Gesamtbeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels ermöglicht wird.

IIIa.4B2.1. **Ergebnisse der vorklinischen Studien**

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

a) Versuche zum Nachweis pharmakologischer Aktivität;

b) Versuche zum Nachweis der pharmakodynamischen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung zugrunde liegen;

c) Versuche zum Nachweis des pharmakokinetischen Hauptprofils;

d) Versuche zum Nachweis der Sicherheit für die Zieltiere;

e) Versuche zur Bestimmung und Bestätigung der Dosis (einschließlich Dosisintervall, Behandlungsdauer und etwaiges Wiederbehandlungsintervall);

f) Versuche und Untersuchungen zu Resistenzen, falls zutreffend.

Sofern während der Versuche unerwartete Ergebnisse auftreten, sind diese Ergebnisse ausreichend anzugeben. Außerdem sind in allen vorklinischen Studienberichten folgende Angaben vorzulegen:

a) eine Zusammenfassung;

b) ein Studienprotokoll;

c) eine detaillierte Beschreibung der Ziele, der Konzeption und Durchführung, einschließlich angewandter Methoden, Geräte und Materialien, mit Angaben wie Tierart, Alter, Gewicht, Geschlecht, Anzahl, Rasse oder Stamm der Tiere, Identifizierung der Tiere, Dosis sowie Verabreichungsweg und -schema;

d) eine statistische Analyse der Ergebnisse;

e) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart.

Werden diese Daten gar nicht oder nur teilweise angegeben, ist dies zu begründen.

IIIa.4B2.2. **Ergebnisse der klinischen Prüfungen**

Alle Angaben sind von jedem Versuchsleiter bei individueller Behandlung auf einzelnen Datenblättern und bei Behandlung von Tiergruppen auf kollektiven Datenblättern festzuhalten.

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

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

a) Anzahl der Kontroll- und Versuchstiere, die entweder individuell oder kollektiv behandelt wurden, mit einer Aufschlüsselung in Bezug auf Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;

b) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen herausgenommenen Tiere mit entsprechender Begründung;

c) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie:

i) keine Behandlung erhalten haben,

ii) ein Placebo erhalten haben,

iii) ein anderes in der EU zugelassenes Tierarzneimittel erhalten haben, welches einen annehmbaren Grad an Wirksamkeit gezeigt hat und für die vorgeschlagene(n) Indikation(en) bei denselben Zieltierarten zugelassen ist oder

iv) den in Prüfung befindlichen Wirkstoff in einer anderen Formulierung bzw. auf einem anderen Verabreichungsweg erhalten haben;

d) Häufigkeit des Auftretens der beobachteten Nebenwirkungen;

e) gegebenenfalls Beobachtungen zur Auswirkung auf die Nutzleistung der Tiere;

f) ausführliche Angaben zu Versuchstieren, die wegen ihres Alters sowie der Zucht- oder Fütterungsmethoden oder angesichts ihres Verwendungszwecks größeren Risiken ausgesetzt sein können, oder zu Tieren, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besondere Aufmerksamkeit erfordert;

g) eine statistische Auswertung der Ergebnisse.

Der Hauptversuchsleiter muss allgemeine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen und insbesondere alle Informationen zu Indikationen und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittlicher Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls allen beobachteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Zusatzstoffen in Futtermitteln sowie allen während der Behandlung zu treffenden besonderen Vorkehrungen und die möglicherweise beobachteten klinischen Anzeichen einer Überdosierung ziehen.

ABSCHNITT IIIb

ANFORDERUNGEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Die nachstehenden Anforderungen gelten für immunologische Tierarzneimittel gemäß der in Artikel 4 Absatz 5 enthaltenen Definition, sofern in Abschnitt IV nicht anders vorgesehen.

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

Es wird auf Abschnitt I verwiesen.

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

IIIb.2.A. **Produktbeschreibung**

IIIb.2A1. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

(1) Unter ‚qualitativer Zusammensetzung' aller Bestandteile des immunologischen Tierarzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung:

a) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe;

b) der Bestandteile des Adjuvans;

c) der Bestandteile anderer Arzneiträgerstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Farbstoffen, Geschmacks- und Aromastoffen, Markern usw.;

d) begleitende Lösungsmittel zur Rekonstituierung.

(2) Diese unter Punkt 1 genannten Daten sind durch alle anderen sachdienlichen Daten über die Art der Primärverpackung und gegebenenfalls der äußeren Umhüllung sowie erforderlichenfalls über die Art ihres Verschlusses zu ergänzen; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das immunologische Tierarzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die zusammen mit dem Arzneimittel abgegeben werden. Wird die Vorrichtung nicht mit dem immunologischen Tierarzneimittel geliefert, sind zweckdienliche Angaben zur Vorrichtung zu machen, sofern dies für die Beurteilung des Arzneimittels erforderlich ist.

(3) Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines immunologischen Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 8 vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:

a) Bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls dort nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, die für alle diese Stoffe verpflichtend wird, und zwar unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch;

b) Bei den übrigen Stoffen ist der von der WHO empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten;

c) Bei Farbstoffen ist die ‚E'-Nummer gemäß der Richtlinie 2009/35/EG zu verwenden.

(4) Was die quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe eines immunologischen Tierarzneimittels betrifft, so ist, sofern möglich, die Anzahl der Organismen, der spezifische Proteingehalt, die Masse, die Zahl der internationalen Einheiten oder Einheiten biologischer Aktivität entweder je Dosierungseinheit oder Volumen und, in Bezug auf das Adjuvans und die Bestandteile der Arzneiträgerstoffe, die Masse oder das Volumen von jedem einzelnen von ihnen unter angemessener Berücksichtigung der im Teil IIb.2B. genannten Einzelheiten genau anzugeben.

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

(6) Die Einheiten biologischer Aktivität, für die keine veröffentlichten Daten bestehen, sind so auszudrücken, dass eine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit der Bestandteile getroffen wird, z. B. der Ergebnisse der Titer- und Potenztests des Fertigprodukts.

(7) Die Zusammensetzung ist in Form von Mindestmengen und gegebenenfalls mit Höchstmengen anzugeben.

IIIb.2A2. **Produktentwicklung**

(1) Es sind Erläuterungen zu geben, die sich unter anderem auf folgende Punkte beschränken:

a) die Auswahl der Zusammensetzung und die Auswahl der Bestandteile, insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration;

b) die Aufnahme eines Konservierungsmittels in die Zusammensetzung ist zu begründen;

c) die Primärverpackung und die Eignung des Behältnisses und seines Verschlusssystems für Lagerung und Verwendung des Fertigprodukts. Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Fertigprodukt und Primärverpackung ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt;

d) die mögliche weitere Verpackung, gegebenenfalls. eine äußere Umhüllung;

e) die vorgeschlagenen Packungsgrößen in Bezug auf den vorgeschlagenen Verabreichungsweg, die Posologie und die Zieltierarten;

f) etwaige Zuschläge in der Formulierung, um die Mindestpotenz/den Mindestantigengehalt bei Ablauf der Haltbarkeit zu gewährleisten, mit Begründung;

g) die Auswahl des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs und des Fertigprodukts;

h) Unterschiede zwischen den Herstellungsprozessen, die zur Herstellung der in den klinischen Prüfungen verwendeten Chargen verwendet werden, und dem im Zulassungsantrag beschriebenen Prozess sind zu erörtern;

i) wenn ein Begleittest für das Fertigprodukt empfohlen wird (z. B. Diagnoseversuch), müssen einschlägige Informationen über den Test angegeben werden.

(2) Diese Erläuterungen sind durch wissenschaftliche Daten über die Produktentwicklung zu erhärten.

IIIb.2B. **Angaben über die Herstellungsweise**

(1) Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 beizufügen sind, sind so abzufassen, dass sie eine geeignete Beschreibung der Art der verwendeten Abläufe gestattet, darunter die Bestimmung der Schlüsselphasen im Produktionsprozess.

(2) Die Beschreibung des Herstellungsprozesses umfasst mindestens:

a) die verschiedenen Herstellungsstufen (einschließlich Antigenproduktion und Reinigungsverfahren), zusammen mit einem Prozessablaufdiagramm aller aufeinanderfolgenden Schritte, damit die Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens und die Risiken nachteiliger Auswirkungen auf die Fertigprodukte, wie z. B. mikrobiologische Kontamination, beurteilt werden können;

b) bei kontinuierlicher Herstellung, umfassende Angaben über die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität und gleichbleibenden Qualität jeder Charge des Fertigprodukts; Es sind Angaben darüber zu machen, wie eine Charge definiert ist, und über die vorgeschlagene(n) kommerzielle(n) Chargengröße(n);

c) Auflistung aller Stoffe in der jeweiligen Stufe ihres Einsatzes, einschließlich jener, die während des Herstellungsvorgangs nicht zurückgewonnen werden können;

d) die Mischung im Einzelnen mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe, einschließlich eines Beispiels für eine repräsentative Produktionscharge;

e) eine Liste der prozessbegleitenden Kontrollen einschließlich der Herstellungsstufe, in der sie durchgeführt werden;

f) bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführte Sterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.

(3) Die Validierung aller im Herstellungsprozess verwendeten Kontrollmethoden ist zu beschreiben und zu dokumentieren, und die Ergebnisse sind vorzulegen, sofern nicht anders begründet. Die Validierung der Hauptproduktionsschritte und die Validierung des gesamten Produktionsprozesses sind nachzuweisen, wobei die Ergebnisse von drei nach dem beschriebenen Verfahren in Folge produzierten Chargen vorzulegen sind.

IIIb.2C. **Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe**

(1) ‚Ausgangsstoffe' im Sinne dieses Teils sind alle Bestandteile, die zur Herstellung des immunologischen Tierarzneimittels verwendet werden.

(2) Handelsübliche, gebrauchsfertige Hilfsstoffsysteme, die mit einem Markennamen gekennzeichnet sind, sowie zur Herstellung des Wirkstoffes verwendete Kulturmedien, die sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzen, gelten als ein einziger Ausgangsstoff. Trotzdem muss die qualitative und quantitative Zusammensetzung jedes Kulturmediums angegeben werden, falls die Behörden der Auffassung sind, dass diese Informationen wichtig für die Qualität des Fertigprodukts und etwaige dadurch bedingte Risiken sind.

(3) Wird für die Zubereitung dieser Kulturmedien oder Hilfsstoffsysteme Material tierischen Ursprungs verwendet, müssen auch die Tierart und das verwendete Gewebe daraus hervorgehen und die Übereinstimmung mit den einschlägigen Monografien, einschließlich der allgemeinen Monografien und allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs, ist nachzuweisen.

(4) Der Antragsteller hat Unterlagen vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass die Ausgangsstoffe, einschließlich Saatmaterial, Zellkulturen, Serumchargen und sonstigen Materials von Tierarten, die TSE übertragen könnten, sowie die Herstellung des Tierarzneimittels den Anforderungen der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel sowie den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

(5) Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen und ist gemäß den Anforderungen dieses Teils vorzulegen.

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

(7) Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen der Richtlinie 2009/35/EG genügen.

(8) Die Verwendung von Antibiotika bei der Herstellung und die Aufnahme von Konservierungsmitteln in die Zusammensetzung des Fertigprodukts müssen begründet sein und dem Europäischen Arzneibuch entsprechen.

(9) Bei neuartigen Arzneiträgerstoffen, die erstmalig in der Union in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Arzneiträgerstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind. Für Farbstoffe werden die Konformitätserklärungen in Teil II.2C2 Punkte 3 und 4 als ausreichend angesehen.

IIIb.2C1. **In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe**

(1) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Ausgangsstoffe; anderenfalls ist dies angemessen zu begründen.

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

(3) Die Beschreibung der Analysemethoden kann durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

(4) Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen entsprechen den Angaben im Zulassungsantrag. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Prüfungen durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.

(5) Die zuständigen Behörden können vom Antragsteller geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation oder sonstige Bestimmungen einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügen, um die Qualität der Stoffe zu gewährleisten. Die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden werden auf den vermuteten Mangel hingewiesen.

IIIb.2C2. **Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe**

IIIb.2C2.1. **Ausgangsstoffe biologischer Herkunft**

(1) Die Beschreibung muss in Form einer Monografie erfolgen.

(2) Die Herstellung von Impfstoffen erfolgt möglichst auf der Grundlage eines Saatsystems und angelegter Zellkulturen. Für die Herstellung immunologischer Tierarzneimittel, die aus einem Serum bestehen, sind die Herkunft, der allgemeine Gesundheitszustand und der immunologische Status der für die Herstellung verwendeten Tiere anzugeben und das Ausgangsmaterial muss aus genau definierten Bezugsquellen stammen.

(3) Die Herkunft, auch die geografische Herkunft, und die Entstehung der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren.

(4) Für gentechnisch veränderte Ausgangsstoffe müssen diese Angaben Einzelheiten enthalten, wie die Beschreibung der Ausgangszellen oder -stämme, den Aufbau des Expressionsvektors (Name, Herkunft, Funktion des Replikons, Promotor, Enhancer und andere Regulatoren), Kontrolle der effektiv eingefügten DNA- oder RNA-Sequenz, oligonukleotide Plasmidvektorsequenzen von Zellen, zur Kotransfektion verwendetes Plasmid, hinzugefügte oder entfernte Gene, biologische Eigenschaften des fertigen Konstrukts und der exprimierten Gene, Vervielfältigungszahl und genetische Stabilität.

(5) Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem qualitativen Teil des Zulassungsantrags die gemäß Richtlinie 2001/18/EG vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.

(6) Saatmaterial, einschließlich Zellkulturen und Rohserum für die Antiserumherstellung, ist zum Nachweis seiner Identität zu prüfen, und die Freiheit von Fremderregern ist gemäß Europäischem Arzneibuch nachzuweisen.

(7) Angaben sind zu allen Stoffen biologischer Herkunft zu machen, die in einer der Herstellungsstufen verwendet werden. Die Informationen müssen Folgendes umfassen:

a) genaue Angaben zur Herkunft der Stoffe;

b) genaue Angaben zu jedem eingesetzten Verarbeitungs-, Reinigungs- und Inaktivierungsverfahren samt Daten über die Validierung dieser Prozesse und der produktionsbegleitenden Kontrollen;

c) genaue Angaben zu allen Kontaminationsversuchen, die an jeder Charge des Stoffs durchgeführt wurden.

(8) Wird das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material zu beseitigen oder so zu verarbeiten, dass das Risiko des Vorhandenseins mit einer validierten Behandlung verringert wird. Wird nach der Verarbeitung das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material nur unter der Voraussetzung zu verwenden, dass durch die weitere Verarbeitung des Produkts ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; die Beseitigung und/oder Inaktivierung solcher Fremderreger ist nachzuweisen.

(9) Beim Einsatz von Zellkulturen ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl unverändert geblieben sind.

(10) Für lebende attenuierte Impfstoffe ist der Nachweis der Stabilität der Attenuierungseigenschaften der Zellen zu erbringen. Sofern keine spezifische Eigenschaft mit der Attenuierung in Zusammenhang steht (z. B. genetischer Marker, thermische Stabilität), wird diese typischerweise durch die fehlende Reversion der Virulenz bei der Zieltierart erreicht.

(11) Sofern erforderlich, sind Proben der biologischen Ausgangsstoffe oder der in den Prüfverfahren verwendeten Reagenzien vorzulegen, sodass die zuständige Behörde Kontrollprüfungen durchführen lassen kann.

IIIb.2C2.2. **Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft**

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

a) der Name des Ausgangsstoffs, der den Vorschriften von Teil IIIb.2A1 Punkt 3 entspricht, ist durch handelsübliche oder wissenschaftliche Synonyme zu ergänzen;

b) die Beschreibung des Ausgangsstoffs, in ähnlicher Form abgefasst wie eine Beschreibung im Europäischen Arzneibuch;

c) die Funktion des Ausgangsstoffs;

d) Identifizierungsmethoden;

e) etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsmaterials erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

IIIb.2D. **Kontrollen während des Herstellungsprozesses**

(1) Das Dossier muss Angaben zu den Kontrollen enthalten, die in Zwischenherstellungsphasen durchgeführt werden, um die Konstanz des Herstellungsverfahrens und die gleichbleibende Qualität des Fertigprodukts festzustellen. Für jede Kontrolle sind Spezifikationen festzulegen und die Analysemethoden zu beschreiben. Eine Validierung der Kontrollen der Parameter, die als entscheidend für das Herstellungsverfahren erachtet werden, ist vorzusehen, sofern nicht anders begründet.

(2) Bei inaktivierten oder entgifteten Impfstoffen sind Inaktivierung oder Entgiftung während jedes Produktionslaufs möglichst rasch nach dem Inaktivierungs- oder Entgiftungsvorgang und gegebenenfalls nach der Neutralisierung, aber noch vor dem nächsten Produktionsschritt zu prüfen.

(3) Gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung ihres Leidens führt.

IIIb.2E. **Kontrollen am Fertigprodukt**

(1) Bei allen Kontrollen muss die Beschreibung der Verfahren zur Analyse des Fertigprodukts hinreichend detailliert für eine Qualitätsbeurteilung sein.

(2) Sofern Testverfahren und Grenzwerte angewandt werden, die nicht in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder andernfalls in dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführt sind, muss, wenn geeignete Monografien vorliegen, der Nachweis erbracht werden, dass das Fertigprodukt den Qualitätsanforderungen jenes Arzneibuchs für die betreffende Darreichungsform entsprechen würde, wenn es im Einklang mit diesen Monografien geprüft würde. In dem Zulassungsantrag sind die Prüfungen anzugeben, die an repräsentativen Proben jeder Charge des Fertigprodukts durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Prüfungen, die am endgültigen unabgefüllten Impfstoff anstelle der daraus hergestellten Charge oder Chargen durchgeführt werden, ist anzugeben. Außerdem sind Freigabegrenzwerte anzugeben und zu begründen. Die Validierung der am Fertigprodukt durchgeführten Kontrollen ist vorzulegen.

(3) Es sind Informationen über die Erstellung und den Ersatz von Referenzmaterial bereitzustellen. Wenn während der Produktentwicklung mehr als ein Referenzstandard verwendet wurde, muss eine Qualifizierungshistorie vorgelegt werden, die beschreibt, wie die Beziehung zwischen den verschiedenen Normen aufrechterhalten wurde.

(4) Sofern verfügbar, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

(5) Gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 2010/63/EU und dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere sind die Versuche so durchzuführen, dass möglichst wenige Tiere verwendet und möglichst wenig Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursacht werden. Falls verfügbar, ist ein alternativer In-vitro-Test zu verwenden, wenn dies zum Ersatz oder zur Verringerung des Einsatzes von Tieren oder zur Verringerung des Leidens führt.

(6) Allgemeine Merkmale des Fertigprodukts

Die Prüfung von allgemeinen Merkmalen erstreckt sich gegebenenfalls auf die Erscheinung und physikalische oder chemische Prüfungen, physikalische Merkmale wie Leitfähigkeit, pH-Wert, Viskosität usw. Für jedes dieser Merkmale müssen vom Antragsteller Spezifikationen mit geeigneten Akzeptanzgrenzen erstellt werden.

(7) Identitätsnachweis der Wirkstoffe

Erforderlichenfalls ist auch eine spezifische Prüfung zu Identifizierungszwecken durchzuführen. Gegebenenfalls kann die Identitätsprüfung mit der Prüfung des Titers oder der Potenz der Charge kombiniert werden.

(8) Titer oder Potenz der Charge

An jeder Charge ist eine Quantifizierung des Wirkstoffs vorzunehmen, um nachzuweisen, dass der Titer oder die Potenz in jeder Charge geeignet ist, ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit sicherzustellen.

(9) Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung von Adjuvanzien

Menge und Art des Adjuvans und seiner Bestandteile am Fertigprodukt sind zu überprüfen; anderenfalls ist dies zu begründen.

(10) Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Arzneiträgerstoffs

Soweit erforderlich, sind an den Arzneiträgerstoffen zumindest Prüfungen zur Identifizierung durchzuführen.

Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für alle anderen Bestandteile von Arzneiträgerstoffen, die im Verdacht stehen, zu Nebenwirkungen zu führen, zwingend vorgeschrieben.

(11) Prüfungen auf Sterilität und Reinheit

Die Abwesenheit von Fremderregern (Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und bakterielle Endotoxine, soweit relevant) ist für parenteral verabreichte Produkte gemäß dem Europäischen Arzneibuch nachzuweisen. Für nicht flüssige, nicht parenteral verabreichte Produkte kann bei entsprechender Begründung die Einhaltung eines maximalen Biobelastungsgrenzwertes anstelle einer Sterilitätsprüfung akzeptabel sein.

Es sind geeignete Prüfungen zum Nachweis der Freiheit von Kontamination durch Fremderreger oder andere Stoffe entsprechend der Art des immunologischen Tierarzneimittels, der Herstellungsmethode und -bedingungen durchzuführen. Es ist ein risikobasierter Ansatz zum Nachweis der Freiheit von Fremderregern, wie im Europäischen Arzneibuch beschrieben, zu verwenden.

(12) Feuchtigkeitsrückstände

Jede Charge eines lyophilisierten Produkts ist auf Feuchtigkeitsrückstände zu prüfen.

(13) Füllvolumen

Geeignete Prüfungen zum Nachweis des korrekten Füllvolumens müssen durchgeführt werden.

IIIb.2F. **Gleichbleibende Qualität der Chargen**

Damit eine gleichbleibende Qualität von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, ist für drei aufeinanderfolgende und für die Routineproduktion repräsentative Chargen ein vollständiges Protokoll mit den Ergebnissen aller Prüfungen vorzulegen, die im Verlauf der Produktion und am Fertigprodukt durchgeführt worden sind. Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Daten zur gleichbleibenden Qualität können bei hinreichender Begründung für Derivate dienen, die einen oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.

IIIb.2G. **Haltbarkeitsversuche**

(1) Die Haltbarkeitsversuche umfassen die Haltbarkeit des Wirkstoffs und des Fertigprodukts, einschließlich gegebenenfalls des/der Lösungsmittel(s).

(2) Zu beschreiben sind die Prüfungen, die durchgeführt wurden, um die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, die für den Wirkstoff und das Fertigprodukt vorgeschlagen werden, zu erhärten. Diese Versuche müssen immer Echtzeitstudien sein.

Werden Zwischenprodukte, die auf verschiedenen Stufen des Herstellungsprozesses anfallen, gelagert, so sind die vorgesehenen Lagerungsbedingungen und die Lagerungsdauer auf der Grundlage der verfügbaren Haltbarkeitsdaten angemessen zu begründen.

(3) Haltbarkeitsprüfungen des Fertigprodukts sind an mindestens drei repräsentativen Chargen durchzuführen, die im Einklang mit dem beschriebenen Produktionsverfahren hergestellt wurden, sowie an Produkten, die im endgültigen Behältnis gelagert sind; diese Versuche umfassen biologische und physikalisch-chemische Haltbarkeitsprüfungen, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, für das Fertigprodukt bis drei Monate nach Ablauf der angegebenen Haltbarkeitsdauer.

(4) Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter allen vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen. Die Ergebnisse der Haltbarkeitsstudie sind bei der Festlegung geeigneter Formulierungs- und Freigabespezifikationen zu berücksichtigen, um die Konformität des Produkts mit der angegebenen Haltbarkeitsdauer sicherzustellen

(5) Bei Arzneimitteln, die über das Futter verabreicht werden, müssen die Angaben bezüglich der Haltbarkeit, falls erforderlich, auch für die verschiedenen Stadien des Mischvorgangs bei Einhaltung der empfohlenen Anweisungen gemacht werden.

(6) Muss das Fertigprodukt vor der Verabreichung rekonstituiert oder muss es in Trinkwasser verabreicht werden, sind genaue Angaben zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das entsprechend den Anweisungen rekonstituierte Produkt erforderlich. Zur Untermauerung der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte Produkt sind Daten vorzulegen.

(7) Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Haltbarkeitsdaten können bei hinreichender Begründung für Derivate dienen, die einen oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.

(8) Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme oder Öffnung des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation zur Haltbarkeit für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.

(9) Die Wirksamkeit jeder Konservierungsart ist nachzuweisen.

(10) Angaben zur Wirksamkeit der Konservierungsmittel bei anderen, ähnlichen immunologischen Tierarzneimitteln desselben Herstellers sind unter Umständen ausreichend.

(11) Wenn die Wirkstoffe gelagert werden, müssen die vorgesehenen Bedingungen und die Dauer der Lagerung auf der Grundlage von Haltbarkeitsdaten festgelegt werden. Diese Daten können entweder durch Prüfung der Wirkstoffe selbst oder durch entsprechende Prüfung des Fertigprodukts gewonnen werden.

IIIb.2H. **Sonstige Informationen**

In das Dossier können auch Informationen über die Qualität des immunologischen Tierarzneimittels aufgenommen werden, die in diesem Abschnitt nicht erfasst sind.

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

IIIb.3A. **Allgemeine Vorschriften**

(1) Die Unbedenklichkeitsunterlagen sind angemessen zur Bewertung folgender Aspekte:

a) Unbedenklichkeit des immunologischen Tierarzneimittels bei Verabreichung an die Zieltierart und alle unerwünschten Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen auftreten können; diese unerwünschten Wirkungen sind im Verhältnis zum möglichen Nutzen des Produkts zu bewerten;

b) potenzielle schädliche Auswirkungen von Rückständen der Tierarzneimittel oder Stoffe in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln auf den Menschen;

c) die potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können;

d) die potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.

(2) Vorklinische Studien müssen in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt werden.

Studien, die nicht der GLP entsprechen, können bei Studien an Nichtzieltierarten sowie bei Studien zur Bewertung immunologischer, biologischer oder genetischer Eigenschaften der Impfstoffstämme unter angemessen kontrollierten Bedingungen akzeptiert werden. Andere Abweichungen sind zu begründen.

(3) Alle Versuche zur Unbedenklichkeit sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Protokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Aufsicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während des gesamten Versuchs in vollem Umfang zu berücksichtigen.

(4) Im Vorfeld schriftlich festgelegte systematische Verfahren für Organisation, Durchführung, Datenerfassung, Dokumentation und Kontrolle der Versuche zur Unbedenklichkeit sind vorgeschrieben.

(5) Klinische Prüfungen (Feldversuche) sind gemäß den festgelegten Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchzuführen. Abweichungen sind zu begründen.

(6) Die Unbedenklichkeitsversuche müssen mit den einschlägigen Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs übereinstimmen. Abweichungen sind zu begründen.

(7) Die Unbedenklichkeitsversuche sind an den Zielarten durchzuführen. Die anzuwendende Dosis muss der Menge des Arzneimittels entsprechen, die für die Verwendung zu empfehlen ist, und die für die Unbedenklichkeitsversuche verwendete Charge muss von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem in Teil 2 des Zulassungsantrags beschriebenen Verfahren hergestellt sind.

(8) Bei den in den Abschnitten B.1, B.2 und B.3 beschriebenen Laboruntersuchungen muss die Dosis des Tierarzneimittels den maximalen Titer, Antigengehalt oder die maximale Potenz enthalten. Falls erforderlich, kann die Konzentration des Antigens so angepasst werden, dass die vorgeschriebene Dosis erreicht wird.

(9) Die Sicherheit eines immunologischen Tierarzneimittels ist für jede Kategorie der für die Impfung empfohlenen Zieltierarten nachzuweisen, und zwar auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und jeder empfohlenen Verabreichungsmethode und unter Anwendung des vorgeschlagenen Verabreichungsschemas. Ein Worst-Case-Szenario für Verabreichungsweg und -methode kann verwendet werden, wenn dies wissenschaftlich begründet ist.

(10) Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die aus lebenden Organismen bestehen, sind besondere Anforderungen unter B.6 aufgeführt.

(11) Die Angaben und Unterlagen, die dem Zulassungsantrag beizufügen sind, müssen den Vorschriften für vorklinische Studien und klinische Prüfungen entsprechen, die in den Teilen IIIb.4B Punkt 4 und IIIb.4C Punkt 3 beschrieben sind.

IIIb.3B. **Vorklinische Studien**

(1) Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Dosis

Das immunologische Tierarzneimittel muss in der empfohlenen Dosis und auf jedem der empfohlenen Verabreichungswege und -methoden an Tiere jeder Art und jede betroffene Kategorie (z. B. gegebenenfalls Mindestalter, trächtige Tiere) verabreicht werden, für die es bestimmt ist.

Die Tiere sind täglich auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu beobachten und zu untersuchen, bis solche Reaktionen nicht mehr zu erwarten sind, mindestens aber über einen Zeitraum von 14 Tagen nach der letzten Verabreichung. Gegebenenfalls müssen diese Studien detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

Diese Untersuchung kann Teil der gemäß Punkt 3 vorgeschriebenen Studie zur wiederholten Verabreichung sein, es kann aber auch auf sie verzichtet werden, wenn die Ergebnisse der gemäß Punkt 2 vorgeschriebenen Überdosis-Studie keine wesentlichen Anzeichen für systemische oder lokale Reaktionen ergeben haben. Wenn dies nicht der Fall ist, werden die in der Überdosis-Studie beobachteten systemischen oder lokalen Reaktionen als Grundlage für die Beschreibung der Sicherheit des Produkts in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels herangezogen.

(2) Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Überdosis

Nur bei immunologischen Tierarzneimitteln mit lebenden Organismen sind Versuche zur Überdosis erforderlich.

Eine Überdosis des immunologischen Tierarzneimittels, die normalerweise aus zehn Dosen besteht, ist auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und mit jeder empfohlenen Verabreichungsmethode an Tiere der empfindlichsten Kategorien der Zielarten zu verabreichen, es sei denn, es wird begründet, warum nur der heikelste von mehreren Verabreichungswegen ausgewählt wurde. Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die injiziert werden, muss bei der Auswahl von Dosis und Verabreichungswegen und -methoden das maximale Volumen berücksichtigt werden, das an einer einzigen Injektionsstelle verabreicht werden kann.

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

Gegebenenfalls müssen diese Versuche detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen, sofern dies nicht bereits gemäß Punkt 1 erfolgt ist.

(3) Unbedenklichkeit der wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die im Rahmen eines Basisverabreichungsschemas mehrmals verabreicht werden sollen, ist eine Studie zur wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis vorgeschrieben, um dabei auftretende Nebenwirkungen festzustellen.

Dieser Versuch ist an den empfindlichsten Kategorien der Zieltierart (etwa bei bestimmten Rassen oder Altersgruppen) unter Anwendung jedes empfohlenen Verabreichungsweges und jeder empfohlenen Verabreichungsmethode durchzuführen.

Die Anzahl der Verabreichungen darf nicht geringer sein als die empfohlene Höchstzahl; bei Impfstoffen ist dabei die Anzahl der Verabreichungen für die Erstimpfung und die erste Auffrischungsimpfung zu berücksichtigen.

Der Abstand zwischen den Verabreichungen kann kürzer sein als in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben. Der gewählte Abstand muss im Hinblick auf die vorgeschlagenen Einsatzbedingungen begründet werden.

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

(4) Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit

Die Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit ist zu erwägen, wenn das immunologische Tierarzneimittel zur Verwendung bei trächtigen Tieren oder Legehennen bestimmt ist oder verwendet werden kann und wenn Daten darauf hinweisen, dass das Ausgangsmaterial des Arzneimittels einen potenziellen Risikofaktor darstellen kann.

Die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen sowie nicht trächtigen und trächtigen weiblichen Tieren ist mit der empfohlenen Dosierung und auf dem heikelsten Verabreichungsweg und der heikelsten Verarbeitungsmethode zu untersuchen.

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die für die Anwendung bei trächtigen Tieren empfohlen werden, muss sich die Prüfung der Fortpflanzungsfähigkeit auf die Unbedenklichkeit der Verabreichung während der gesamten Trächtigkeitsdauer oder während eines bestimmten Zeitraums der Trächtigkeit beziehen, unter Berücksichtigung des vorgesehenen Verwendungszwecks des Arzneimittels.

Der Beobachtungszeitraum ist bis zur Geburt zu verlängern, um schädliche Wirkungen auf die Nachkommenschaft sowie teratogene und Aborte induzierende Wirkungen zu untersuchen.

Diese Versuche können Teil der unter den Punkten 1, 2 und 3 beschriebenen Unbedenklichkeitsversuche oder der gemäß Abschnitt IIIb.3C vorgeschriebenen Feldversuche sein.

(5) Untersuchung immunologischer Funktionen

Sofern das immunologische Tierarzneimittel die Immunreaktion des geimpften Tieres oder seiner Nachkommenschaft beeinträchtigen könnte, sind geeignete Versuche über die immunologische Funktion durchzuführen.

(6) Besondere Vorschriften für Lebendimpfstoffe

(1) Übertragung des Impfstammes

Die Übertragung des Impfstammes von geimpften auf ungeimpfte Zieltiere ist zu untersuchen, und zwar bei Anwendung des empfohlenen Verabreichungsweges, der am wahrscheinlichsten eine solche Übertragung mit sich bringt. Außerdem kann es erforderlich sein, die Übertragung auf Nichtzieltierarten zu untersuchen, die für lebende Impfstämme möglicherweise hochgradig empfänglich sind. Es ist eine Bewertung der Anzahl der Passagen von Tier zu Tier, die unter normalen Verwendungsbedingungen auftreten können, und der möglichen Folgen vorzulegen.

(2) Verbreitung im geimpften Tier

Fäkalien, Urin, Milch, Eier, orale, nasale oder sonstige Sekretionen sind auf Anwesenheit des Organismus zu prüfen, sofern es zweckdienlich ist. Weitere Untersuchungen der Verbreitung des Impfstammes im Tierkörper können erforderlich sein, wobei besonderes Augenmerk auf jenen Stellen liegen muss, an denen sich der Organismus hauptsächlich repliziert. Bei Lebendimpfstoffen gegen Zoonosen im Sinne der Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, die an zur Lebensmittelherstellung genutzten Tieren angewandt werden sollen, müssen diese Versuche insbesondere die Persistenz der Organismen an der Injektionsstelle berücksichtigen.

(3) Steigerung der Virulenz

Die Steigerung und Reversion der Virulenz ist an den Master-Zellen zu untersuchen. Sind Master-Zellen nicht in ausreichender Menge vorhanden, so sind die in der Produktion eingesetzten Zellen mit der niedrigsten Passagenzahl zu untersuchen. Wird in Bezug auf die Passagen eine andere Option gewählt, ist dies zu begründen. Die erste Impfung ist über den Verabreichungsweg und mit der Verabreichungsmethode vorzunehmen, die am wahrscheinlichsten zu einer Steigerung der Virulenz führen, der auf eine Reversion der Virulenz hinweist. An den Zieltieren sind Passagereihen in fünf Tiergruppen durchzuführen, es sei denn, es besteht Veranlassung dazu, mehr Passagen durchzuführen, oder der Organismus ist bereits vorher nicht mehr in den Versuchstieren vorhanden. Falls sich der Organismus nur unzureichend repliziert, sind so viele Passagen wie möglich an der Zieltierart durchzuführen.

(4) Biologische Eigenschaften des Impfstammes

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

Bei Impfstoffen, die lebende genetisch veränderte Organismen enthalten und bei denen das Produkt eines fremden Gens als Strukturprotein in den Stamm eingebaut wird, ist das Risiko einer Veränderung des Tropismus oder der Virulenz des Stammes zu berücksichtigen und erforderlichenfalls sind spezifische Tests durchzuführen.

(5) Rekombination oder Genom-Reassortment von Stämmen

Die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination oder eines Genom-Reassortments mit Feld- oder anderen Stämmen ist zu bewerten und die Folgen solcher Ereignisse sind zu erörtern.

(7) Anwendersicherheit

In diesem Abschnitt ist eine Erörterung der in Teil IIIb.3A bis IIIb.3B festgestellten Wirkungen aufzunehmen, die diese Wirkungen mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung setzen soll, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Anwendersicherheit ist in Übereinstimmung mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu behandeln.

(8) Wechselwirkungen

Enthält die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine Aussage über die Kompatibilität mit anderen Tierarzneimitteln, ist die Unbedenklichkeit der Kombination zu untersuchen. Alle weiteren bekannten Wechselwirkungen mit Tierarzneimitteln sind zu beschreiben.

IIIb.3C. **Klinische Prüfungen**

Sofern nicht anders begründet, müssen die Ergebnisse der vorklinischen Studien durch Daten aus klinischen Prüfungen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit können in denselben klinischen Prüfungen untersucht werden.

IIIb.3D. **Umweltverträglichkeitsprüfung**

(1) Es ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung zur Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels für die Umwelt ergeben können, sowie zur Ermittlung der Risiken solcher Wirkungen durchzuführen. Im Rahmen der Beurteilung sind außerdem die zur Herabsetzung solcher Risiken gegebenenfalls erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.

(2) Diese Beurteilung besteht aus zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien anzugeben. Darin ist auszuführen, wie eine potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber diesem Arzneimittel aussehen kann und wie hoch das mit dieser Exposition verbundene Risiko ist, wobei insbesondere auf folgende Punkte einzugehen ist:

a) die Zieltierarten und die vorgeschlagenen Anwendungsschemata;

b) die Verabreichungsart und -methode, insbesondere das wahrscheinliche Ausmaß eines direkten Eintritts des Arzneimittels in das Umweltsystem;

c) die mögliche Ausscheidung oder Sekretion des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe durch behandelte Tiere in die Umwelt sowie die Persistenz in solchen Ausscheidungen;

d) die Beseitigung von ungenutzten Arzneimitteln oder Abfall.

(3) Bei Stämmen für Lebendimpfstoffe, die zoonotisch wirken können, muss die Gefahr für den Menschen bewertet werden.

(4) Deuten die Schlussfolgerungen der ersten Phase auf eine betreffende potenzielle Umweltexposition durch das Arzneimittel hin, muss der Antragsteller in einer zweiten Phase bewerten, welche Gefahren das Tierarzneimittel möglicherweise für die Umwelt birgt. Erforderlichenfalls sind weitere Untersuchungen über die Auswirkungen des Arzneimittels (Boden, Wasser, Luft, aquatische Systeme, Nicht-Zielorganismen) durchzuführen.

(5) Bei DNA-Impfstoffen besteht ein besonderes Sicherheitsrisiko in der möglichen Migration der DNA in das Gonadengewebe und dem möglichen DNA-Transfer in die Keimbahnzellen geimpfter männlicher und weiblicher Tiere und damit der möglichen Übertragung auf Nachkommen. Der Antragsteller muss potenzielle Risiken, die solche immunologischen Tierarzneimittel für die menschliche Gesundheit und die Umwelt (einschließlich Pflanzen und Tieren) darstellen könnten, bewerten und erörtern. Werden potenzielle Risiken festgestellt, so sind Untersuchungen über die Auswirkungen des Impfstoffs in Abhängigkeit von seiner Verwendung bei Heimtieren oder bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren durchzuführen, um Informationen zu diesem Punkt zu erhalten.

IIIb.3E. **Beurteilungspflicht für Tierarzneimittel, die genetisch modifizierte Organismen enthalten oder aus ihnen bestehen**

(1) Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem Zulassungsantrag die gemäß Artikel 2 und Teil C der Richtlinie 2001/18/EG sowie den spezifischen Leitlinien für GVO vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.

(2) Potenzielle nachteilige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die durch den Gentransfer von GVO auf andere Organismen auftreten können oder sich aus genetischen Veränderungen ergeben, sind von Fall zu Fall genau zu bewerten. Ziel einer solchen Umweltverträglichkeitsprüfung ist es, mögliche direkte und indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen des GVO auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt (einschließlich Pflanzen und Tieren) zu ermitteln und zu bewerten; sie ist nach den Grundsätzen von Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG durchzuführen.

IIIb.3F. **Rückstandsversuche, die in die vorklinischen Studien einbezogen werden müssen**

(1) Für immunologische Tierarzneimittel ist es normalerweise nicht erforderlich, Rückstandsversuche durchzuführen.

(2) Werden bei der Herstellung immunologischer Tierarzneimittel, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, Antibiotika, Adjuvantien, Konservierungsmittel oder andere Arzneiträgerstoffe verwendet und/oder sind diese in der endgültigen Formulierung enthalten, ist die Möglichkeit einer Exposition der Verbraucher gegenüber Rückständen in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, sowie die Einhaltung der Rechtsvorschriften über Rückstandshöchstmengen zu berücksichtigen. Die Auswirkungen auf die Verbrauchersicherheit, die sich aus ihrem möglichen Vorhandensein im Fertigprodukt ergeben, sind zu berücksichtigen.

(3) Bei Lebendimpfstoffen gegen gut etablierte Zoonosen kann neben den Untersuchungen zur Verbreitung auch die Bestimmung von Restimpfstofforganismen an der Injektionsstelle erforderlich sein. Falls erforderlich, sind die Wirkungen solcher Rückstände zu untersuchen.

(4) Es ist eine Wartezeit vorzuschlagen, und deren Angemessenheit ist im Zusammenhang mit allen durchgeführten Rückstandsversuchen zu erörtern.

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

IIIb.4A. **Allgemeine Vorschriften**

(1) Die folgenden allgemeinen Vorschriften müssen eingehalten werden:

a) die Wirksamkeitsstudien müssen mit den einschlägigen Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs übereinstimmen; Abweichungen sind zu begründen;

b) der primäre Parameter, auf dem die Bestimmung der Wirksamkeit beruht, muss vom Prüfer zum Zeitpunkt des Studiendesigns definiert werden und darf nach Abschluss der Studie nicht mehr geändert werden;

c) die geplante statistische Auswertung ist in den Studienprotokollen detailliert zu beschreiben;

d) die Wahl der Antigene oder Impfstämme ist anhand epizootiologischer Daten zu begründen;

e) im Laboratorium durchgeführte Wirksamkeitsversuche müssen kontrollierte Versuche sein, die auch unbehandelte Kontrolltiere einbeziehen, es sei denn, dies ist aus Gründen des Tierschutzes nicht gerechtfertigt und die Wirksamkeit lässt sich auf anderem Weg nachweisen.

(2) Generell müssen vorklinische Studien durch unter Feldbedingungen durchgeführte Versuche bestätigt werden.

Wenn vorklinische Studien die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vollständig unterstützen, sind Versuche unter Feldbedingungen nicht erforderlich.

Von begründeten Ausnahmen abgesehen, müssen die Ergebnisse der vorklinischen Studien durch Daten aus klinischen Prüfungen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit können in denselben klinischen Prüfungen untersucht werden.

(3) Alle Prüfungen sind so ausführlich zu beschreiben, dass sie von den zuständigen Behörden ordnungsgemäß bewertet werden können. Die Gültigkeit aller in der Prüfung verwendeten Techniken muss nachgewiesen werden.

(4) Alle erzielten Ergebnisse, ob günstig oder ungünstig, sind vorzulegen.

a) Die Wirksamkeit eines immunologischen Tierarzneimittels ist für jede Kategorie der für die Impfung empfohlenen Zieltierarten nachzuweisen, und zwar auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und bei jeder empfohlenen Verabreichungsmethode und unter Anwendung des vorgeschlagenen Verabreichungsschemas. Von anderweitig begründeten Ausnahmen abgesehen, sind das Einsetzen und die Dauer der Immunität durch Versuchsdaten nachzuweisen und zu erhärten.

b) Der Einfluss passiv erworbener und durch das Muttertier übertragener Antikörper auf die Wirksamkeit eines Impfstoffs bei Verabreichung an Tiere in einem Alter, in dem noch durch das Muttertier übertragene Immunität vorhanden ist, ist gegebenenfalls angemessen zu bewerten.

c) Die Wirksamkeit jedes einzelnen Bestandteils multivalenter und kombinierter immunologischer Tierarzneimittel ist nachzuweisen. Sofern das Arzneimittel zur Verabreichung in Kombination oder gleichzeitig mit einem anderen Tierarzneimittel empfohlen wird, ist die Wirksamkeit der Verbindung durch geeignete Studien nachzuweisen. Alle bekannten Wechselwirkungen mit anderen Tierarzneimitteln sind zu beschreiben.

d) Ist das Arzneimittel Teil eines vom Antragsteller empfohlenen Impfschemas, ist die Anfangs- oder Boosterwirkung oder der Beitrag des immunologischen Tierarzneimittels zur Wirksamkeit des gesamten Impfschemas nachzuweisen.

e) Die zu verwendende Dosis muss der Menge des Arzneimittels entsprechen, die für die Verwendung zu empfehlen ist, und die für die Wirksamkeitsversuche verwendete Charge muss von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem in Teil 2 des Zulassungsantrags beschriebenen Verfahren hergestellt sind.

f) Für diagnostische immunologische Tierarzneimittel, die am Tier verwendet werden, muss der Antragsteller angeben, wie Reaktionen auf das Arzneimittel zu interpretieren sind.

g) Bei Impfstoffen, die eine Unterscheidung zwischen geimpften und infizierten Tieren ermöglichen sollen (Marker-Impfstoffe), müssen ausreichende Daten über die Diagnoseversuche vorgelegt werden, damit eine angemessene Beurteilung der behaupteten Marker-Eigenschaften möglich ist, falls sich die behauptete Wirksamkeit auf In-vitro-Diagnoseversuche stützt.

IIIb.4B. **Vorklinische Studien**

(1) Grundsätzlich muss der Nachweis der Wirksamkeit unter kontrollierten Laborbedingungen durch eine Provokationsprobe nach Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an das Zieltier unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen erfolgen. Soweit möglich, müssen die Bedingungen, unter denen die Belastungsinfektion erfolgt, die natürlichen Infektionsbedingungen simulieren. Es sind genaue Angaben zum Infektionsstamm und zu seiner Relevanz zu machen.

(2) Bei Lebendimpfstoffen ist das für die Wirksamkeitsprüfung verwendete Produkt einer oder mehreren Chargen mit dem geringsten Titer bzw. der geringsten Potenz zu entnehmen. Bei anderen Arzneimitteln sind die Chargen zu verwenden, die den am Ende der Gültigkeitsdauer zu erwartenden Mindestwirkstoffgehalt oder die zu erwartende Potenz enthalten, sofern nicht anders begründet.

(3) Der Immunmechanismus (zellständige/humorale, lokale/allgemeine Immunglobulinklassen), der nach der Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an Zieltiere auf dem empfohlenen Verabreichungsweg einsetzt, ist, wenn möglich, zu spezifizieren und zu dokumentieren.

(4) Für alle vorklinischen Studien ist Folgendes vorzulegen:

a) eine Zusammenfassung;

b) gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis für vorklinische Studien eingehalten wurde;

c) der Name der Versuchsanstalt;

d) ein ausführliches Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden, Geräte und Materialien, Einzelheiten wie Tierart oder -rasse, Tierkategorien, Herkunft, Bezeichnung und Anzahl, Haltungs- und Fütterungsbedingungen (unter anderem, ob sie frei von allen genannten Krankheitserregern und/oder genannten Antikörpern sind, Art und Menge der Futterzusätze), Dosis, Verabreichungsweg, Verabreichungsschema und -zeiten sowie eine Beschreibung und Begründung der angewandten statistischen Methoden;

e) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo oder keine Behandlung erhalten haben;

f) bei behandelten Tieren gegebenenfalls die Angabe, ob sie das zu prüfende oder ein anderes in der Union genehmigtes Tierarzneimittel erhalten haben;

g) alle allgemeinen und einzelnen Beobachtungen und erzielten Ergebnisse (mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen), und zwar sowohl günstige als auch ungünstige. Die Angaben sind so ausführlich zu machen, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können. Die einzelnen Daten sind in Tabellenform vorzulegen. Zur Erläuterung und Illustration können den Ergebnissen Kopien von Protokollen, Mikrobilder usw. beigefügt werden;

h) Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;

i) die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen genommen wurden, mit entsprechender Begründung;

j) eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert, und Varianz der Daten;

k) Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;

l) alle Einzelheiten in Bezug auf Tierarzneimittel (anderer Art als das Prüfpräparat), deren Verabreichung im Verlauf des Versuchs erforderlich war;

m) alle anderen Beobachtungen und Abweichungen vom Protokoll und mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse;

n) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels.

IIIb.4C. **Klinische Prüfungen**

(1) Sofern nicht anders begründet, müssen die Ergebnisse der vorklinischen Studien durch Daten aus Feldversuchen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Unbedenklichkeit als auch die Wirksamkeit können in demselben Feldversuch untersucht werden.

(2) Soweit die Wirksamkeit durch vorklinische Studien nicht bestätigt werden kann, ist die alleinige Durchführung von Feldversuchen annehmbar.

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

a) eine Zusammenfassung;

b) eine Erklärung, dass die gute klinische Praxis eingehalten wurde;

c) Name, Anschrift, Funktion und Qualifikationen des verantwortlichen Versuchsleiters;

d) Ort und Zeitpunkt der Verabreichung, Identitätscode, der einen Rückschluss auf Namen und Anschrift des Tiereigentümers zulässt;

e) Einzelheiten des Versuchsprotokolls mit einer Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien, Angaben wie die Art und Methode der Verabreichung, das Verabreichungsschema, die Dosis, die Tierkategorien, der Beobachtungszeitraum, die serologische Reaktion und sonstige an den Tieren nach der Verabreichung vorgenommene Untersuchungen;

f) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo, ein Produkt eines Konkurrenten oder keine Behandlung erhalten haben;

g) Identifizierung der behandelten und der Kontrolltiere (fallweise kollektiv oder individuell), nach Art, Rasse oder Stamm, Alter, Gewicht, Geschlecht, physiologischem Status;

h) eine kurze Beschreibung der Aufzucht- und Fütterungsmethoden unter Angabe von Art und Menge jedes einzelnen Fütterungszusatzes;

i) alle Angaben über Beobachtungen, Leistungen und Ergebnisse (Durchschnittswerte und Standardabweichungen); individuelle Daten sind anzugeben, wenn Versuche und Messungen an Einzeltieren vorgenommen wurden;

j) eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert, und Varianz der Daten;

k) alle Beobachtungen und Ergebnisse der Versuche, ob günstig oder ungünstig, bei vollständiger Angabe der Beobachtungen und Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsversuche, die zur Bewertung des Arzneimittels erforderlich sind; die Methoden müssen spezifiziert und die Signifikanz aller Ergebnisschwankungen erläutert werden;

l) Auswirkungen auf die Nutzleistung des Tieres;

m) die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen genommen wurden, mit entsprechender Begründung;

n) Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;

o) Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;

p) alle Einzelheiten in Bezug auf Tierarzneimittel (anderer Art als das Prüfpräparat), die entweder vor oder gleichzeitig mit dem Prüfpräparat oder während des Beobachtungszeitraums verabreicht wurden; genaue Angaben der beobachteten Wechselwirkungen;

q) alle anderen Beobachtungen und Abweichungen vom Protokoll und mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse;

r) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels.

ABSCHNITT IV

ANFORDERUNGEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGSANTRÄGE

IV.1. Anträge für Tierarzneimittel-Generika

IV.1.1. Anträge aufgrund von Artikel 18 (generische Tierarzneimittel) müssen die in Abschnitt II Teile 1 und 2 dieses Anhangs genannten Daten enthalten. Falls erforderlich, ist gemäß Artikel 18 Absatz 7 eine Umweltverträglichkeitsprüfung beizufügen. Außerdem enthält das Dossier Daten, die belegen, dass das Arzneimittel dieselbe qualitative und quantitative Wirkstoffzusammensetzung und dieselbe Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist; und Daten zur Bioäquivalenz mit dem Referenztierarzneimittel bzw. eine Begründung, warum keine Studien unter Beachtung festgelegter Leitfäden durchgeführt wurden. Alle oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als dieselbe Darreichungsform.

Bei biologischen (einschließlich immunologischen) Tierarzneimitteln wird der standardmäßige generische Ansatz grundsätzlich nicht als angemessen erachtet, und es ist ein hybrider Ansatz zu verfolgen (siehe Teil IV.2.).

IV.1.2. Bei generischen Tierarzneimitteln müssen die ausführlichen kritischen Zusammenfassungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit insbesondere auf folgende Elemente abstellen:

a) die Begründung für die behauptete Bioäquivalenz;

b) eine Zusammenstellung der auftretenden Verunreinigungen in Chargen der Wirkstoffe und des Fertigarzneimittels (sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungsprodukte) sowie die Bewertung dieser Verunreinigungen;

c) eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien oder anderer Informationen, die die Angabe der Bioäquivalenz erhärten können, gemäß den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien;

d) etwaige ergänzende Daten, die die Gleichwertigkeit in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen;

e) eine Überprüfung der Risikobewertung für den Anwender mit Schwerpunkt auf den Unterschieden zwischen dem Generikum und dem Referenztierarzneimittel (z. B. die Zusammensetzung der Arzneiträgerstoffe);

f) gegebenenfalls eine Überprüfung der Umweltverträglichkeitsprüfung.

IV.1.3. Für eine generische Tierarzneimittelanwendung, die einen antimikrobiellen Stoff enthält, sind Informationen über den Grad der Resistenz, wie er aus bibliografischen Daten bekannt ist, vorzulegen.

IV.1.4. Für eine generische Tierarzneimittelanwendung, die Antiparasitika enthält, sind Informationen über den Grad der Resistenz, wie er aus bibliografischen Daten bekannt ist, vorzulegen.

IV.1.5. Bei generischen Tierarzneimitteln, die intramuskulär, subkutan oder transdermal verabreicht werden sollen, sind folgende zusätzliche Daten vorzulegen:

a) Belege zum Nachweis eines gleichwertigen oder abweichenden Abbaus von Rückständen an der Verabreichungsstelle, die durch geeignete Untersuchungen über den Rückstandsabbau erhärtet werden können;

b) Belege zum Nachweis der Verträglichkeit an der Verabreichungsstelle beim Zieltier, die durch geeignete Verträglichkeitsstudien beim Zieltier erhärtet werden können.

IV.2. **Anträge für hybride Tierarzneimittel**

IV.2.1. Anträge aufgrund von Artikel 19 (hybride Tierarzneimittel) betreffen Tierarzneimittel, die einem Referenztierarzneimittel ähnlich sind, aber die Bedingungen der Definition eines generischen Tierarzneimittels nicht erfüllen.

IV.2.2. Für solche Anwendungen sind die folgenden Angaben zu machen:

a) gegebenenfalls alle in Abschnitt II Teile 1 und 2 dieses Anhangs genannten Daten;

b) für die Teile 3 und 4 des Dossiers können sich Anträge für hybride Arzneimittel zum Teil auf die Ergebnisse der entsprechenden Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche, der vorklinischen Studien und der klinischen Prüfungen für ein bereits zugelassenes Referenztierarzneimittel und zum Teil auf neue Daten stützen. Neue Daten müssen eine Bewertung des Sicherheitsrisikos für den Anwender und gegebenenfalls eine Umweltverträglichkeitsprüfung gemäß Artikel 18 Absatz 7 enthalten. Darüber hinaus ist für einschlägige Produkte (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe, Antiparasitika) gegebenenfalls das Risiko der Resistenzentwicklung zu berücksichtigen.

IV.2.3. Bei biologischen (auch immunologischen) Tierarzneimitteln ist eine umfassende Vergleichbarkeitsprüfung durchzuführen, welche die Aspekte Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit abdeckt.

IV.2.4. Wird auf Daten verwiesen, die von einem anderen zugelassenen Tierarzneimittel stammen, ist eine Begründung für die Verwendung und die Relevanz dieser Daten für das neue Arzneimittel vorzulegen.

IV.2.5. Der Umfang der neuen Daten, die zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich sind, hängt von den spezifischen Merkmalen des einzelnen neuen Produkts und seinen Unterschieden zum Referenztierarzneimittel ab und wird von Fall zu Fall festgelegt. Es sind neue vorklinische und klinische Daten für das neue Produkt zu allen Aspekten vorzulegen, für die das Referenztierarzneimittel keine einschlägigen Daten bietet.

IV.2.6. Werden neue Studien mit Chargen eines in einem Drittland genehmigten Referenztierarzneimittels durchgeführt, weist der Antragsteller nach, dass Referenztierarzneimittel gemäß Anforderungen zugelassen wurden, die den Anforderungen in der Union entsprechen, und dass sie sich so stark ähneln, dass sie einander in den vorklinischen Studien und klinischen Prüfungen substituieren können.

IV.3. **Anträge für Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen**

IV.3.1. Ein Antrag für eine fixe Arzneimittelkombination mit einzelnen Wirkstoffen, die bereits Gegenstand einer Zulassung eines Tierarzneimittels im EWR waren, ist gemäß Artikel 20 vorzulegen.

Ein Antrag für eine fixe Arzneimittelkombination, die mindestens einen neuen Wirkstoff enthält, der noch nicht für ein Tierarzneimittel im EWR zugelassen ist, ist gemäß Artikel 8 vorzulegen.

IV.3.2. Bei Anträgen, die gemäß Artikel 20 gestellt werden, ist ein vollständiges Dossier mit den Teilen 1, 2, 3 und 4 vorzulegen.

IV.3.3. Es ist eine fundierte wissenschaftliche Begründung auf der Grundlage gültiger therapeutischer Grundsätze für die Kombination von Wirkstoffen, einschließlich klinischer Daten, vorzulegen, aus der die Notwendigkeit und der Beitrag aller Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Behandlung hervorgehen.

IV.3.4. Im Allgemeinen sind alle Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die fixe Arzneimittelkombination vorzulegen; Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die einzelnen Wirkstoffe allein sind nicht erforderlich, außer zur Klärung ihrer individuellen pharmakologischen Eigenschaften.

IV.3.5. Wenn dem Antragsteller ausreichend detaillierte Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit eines einzelnen bekannten Wirkstoffs zur Verfügung stehen, könnten diese Daten vorgelegt werden, um einige Studien mit der fixen Arzneimittelkombination überflüssig zu machen, oder einschlägige Informationen beizusteuern. In diesem Fall müssen auch mögliche Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen untersucht werden.

IV.3.6. Mit der fixen Arzneimittelkombination sind eine Sicherheitsbewertung für den Anwender, eine Umweltverträglichkeitsprüfung, Studien zum Abbau von Rückständen und klinische Studien durchzuführen.

IV.3.7. Sofern die Auslassung nicht begründet ist, muss ein Unbedenklichkeitsversuch für Zieltiere mit der endgültigen Formulierung vorgelegt werden.

IV.4. **Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung**

IV.4.1. Anträge aufgrund von Artikel 21 betreffen Produkte, deren Zusammensetzung, Darreichungsform und Herstellungsverfahren (einschließlich Roh- und Ausgangsstoffen, Prozessparametern und Produktionsstätten) mit denen der bereits zugelassenen Tierarzneimittel identisch sind.

IV.4.2. Das Dossier für solche Anträge enthält nur Daten für Teil 1A und 1B gemäß Anhang I (Nummern 1 bis 6.4), sofern der Inhaber der Zulassung des bereits genehmigten Tierarzneimittels dem Antragsteller seine schriftliche Zustimmung erteilt hat, auf den Inhalt der Teile 1C, 2, 3 und 4 des Dossiers dieses Arzneimittels Bezug zu nehmen. In diesem Fall brauchen keine kritischen Expertenberichte über die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorgelegt zu werden. Der Antragsteller hat den Nachweis der schriftlichen Zustimmung mit seinem Antrag zu erbringen.

IV.5. **Anträge auf bibliografischer Grundlage**

IV.5.1. Bei Tierarzneimitteln mit Wirkstoffen, deren tiermedizinische Anwendung gemäß Artikel 22 etabliert ist und die eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen, gelten die folgenden Sonderregelungen.

IV.5.2. Es ist ein vollständiges Dossier (mit den Teilen 1, 2, 3 und 4) vorzulegen. Der Antragsteller muss die Teile 1 und 2, wie in diesem Anhang beschrieben, vorlegen. Für die Teile 3 und 4 ist eine detaillierte wissenschaftliche Bibliografie zusammen mit Informationen vorzulegen, die die Verbindung zwischen bibliografischen Referenzen und dem Tierarzneimittel angemessen belegen, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu erhärten. Die bibliografischen Daten müssen möglicherweise durch einige produktspezifische Unterlagen ergänzt werden, z. B. Bewertungen der Anwendersicherheit und Umweltverträglichkeitsprüfungen oder Daten aus Rückstandsversuchen, um die vorgeschlagene(n) Wartezeit(en) zu rechtfertigen.

IV.5.3. Für den Nachweis der etablierten tiermedizinischen Anwendung gelten die spezifischen Regeln in Teil IV.5.3.1 bis IV.5.3.12.

IV.5.3.1. Für den Nachweis, dass Bestandteile von Tierarzneimitteln allgemein tiermedizinisch verwendet werden, sind folgende Faktoren maßgeblich:

a) der Zeitraum, in dem ein Wirkstoff bei der Zieltierart regelmäßig unter Verwendung des vorgeschlagenen Verabreichungswegs und Dosierungsschemas verwendet wurde;

b) quantitative Aspekte der Verwendung des/der Wirkstoffe(s) unter Berücksichtigung des Umfangs, in dem der/die Wirkstoff(e) in der Praxis verwendet wurde(n), und des Umfangs der Verwendung auf geografischer Basis;

c) der Umfang des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe (wie er aus den dazu erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgeht);

d) die Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Beurteilung.

IV.5.3.2. Bei verschiedenen Wirkstoffen können zum Nachweis ihrer allgemeinen tiermedizinischen Verwendung auch unterschiedliche Zeiträume erforderlich sein. Der Nachweis der etablierten tiermedizinischen Anwendung eines Arzneimittelbestandteils darf frühestens zehn Jahre, nachdem der betreffende Stoff erstmals systematisch und dokumentiert in der EU als Tierarzneimittel verwendet wurde, erbracht werden.

IV.5.3.3. ‚Tiermedizinische Verwendung' bedeutet nicht ausschließlich die Verwendung als zugelassenes Tierarzneimittel. Die etablierte tiermedizinische Verwendung bezieht sich auf die Verwendung für einen spezifischen therapeutischen Zweck bei der Zieltierart.

IV.5.3.4. Wenn ein Stoff mit etablierter Anwendung für völlig neue therapeutische Indikationen vorgeschlagen wird, ist es nicht möglich, ausschließlich auf eine etablierte tiermedizinische Verwendung zu verweisen. Es sind zusätzliche Daten über das neue therapeutische Anwendungsgebiet zusammen mit geeigneten Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuchen sowie vorklinischen und klinischen Daten vorzulegen; in einem solchen Fall ist eine Verwendung auf der Grundlage von Artikel 21 nicht möglich.

IV.5.3.5. Die vom Antragsteller eingereichten veröffentlichten Unterlagen müssen der Öffentlichkeit frei zugänglich sein und von einer angesehenen Quelle, vorzugsweise nach Peer-Review, veröffentlicht werden.

IV.5.3.6. Die Dokumentation muss genügend Details enthalten, um eine unabhängige Beurteilung zu ermöglichen.

IV.5.3.7. In den Unterlagen ist auf alle Aspekte der Beurteilung der Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die vorgeschlagene Indikation bei der Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Verabreichungswegs und Dosierungsschemas einzugehen. Sie umfassen einen Überblick über die einschlägigen Veröffentlichungen bzw. verweisen auf einen solchen; dabei sind vor und nach der Zulassung durchgeführte Studien und wissenschaftliche Veröffentlichungen über die Erfahrungen aus epidemiologischen Studien, insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien, zu berücksichtigen.

IV.5.3.8. Alle Unterlagen, sowohl günstige als auch ungünstige, sind vorzulegen. In Bezug auf die Vorschriften über die allgemeine tiermedizinische Verwendung ist insbesondere zu präzisieren, dass auch ein bibliografischer Verweis auf andere Informationsquellen (beispielsweise Untersuchungen nach der Zulassung, epidemiologische Studien usw.) und nicht nur Daten von Versuchen und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels dienen können, wenn der Antragsteller erläutert und begründet, warum diese Nachweise angeführt werden.

IV.5.3.9. Öffentliche Beurteilungsberichte oder Zusammenfassungen können nicht als ausreichende Informationsquelle angesehen werden, abgesehen von dem Beurteilungsbericht, der von der Agentur nach der Beurteilung eines Antrags auf Festsetzung von Rückstandshöchstmengen veröffentlicht wird, der in angemessener Weise als wissenschaftliche Dokumentation, insbesondere für Unbedenklichkeitsversuche, verwendet werden kann.

IV.5.3.10. Besondere Aufmerksamkeit ist auf etwaige fehlende Informationen zu richten und es ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit erbracht werden kann, obwohl bestimmte Informationen fehlen.

IV.5.3.11. Aus den kritischen Expertenberichten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit hat hervorzugehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das in der Bibliografie geprüfte Arzneimittel trotz der bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel befriedigend oder wissenschaftlich nachweisbar gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.

IV.5.3.12. Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung, und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen.

IV.6. **Anträge für begrenzte Märkte**

IV.6.1. Eine Zulassung kann bei Fehlen umfassender Daten zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit für einen begrenzten Markt erteilt werden, wenn der Antragsteller gemäß Artikel 23 nachweist, dass das Produkt für die Verwendung in einem begrenzten Markt bestimmt ist und dass der Nutzen der Verfügbarkeit des neuen Produkts das Risiko überwiegt, das mit dem Fehlen einiger der in diesem Anhang vorgeschriebenen Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit verbunden ist.

IV.6.2. Für diese Anträge muss der Antragsteller die Teile 1 und 2, wie in diesem Anhang beschrieben, vorlegen.

IV.6.3. Für die Teile 3 und 4 können einige der in diesem Anhang geforderten Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit weggelassen werden. Hinsichtlich des Umfangs der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, die weggelassen werden können, sind die von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu berücksichtigen.

IV.7. **Anträge unter außergewöhnlichen Umständen**

IV.7.1. Unter außergewöhnlichen Umständen im Zusammenhang mit der Gesundheit von Mensch und Tier kann gemäß Artikel 25 eine Zulassung eines Tierarzneimittels vorbehaltlich bestimmter spezifischer Verpflichtungen, Bedingungen und/oder Einschränkungen erteilt werden.

IV.7.2. Bei solchen Anträgen muss der Antragsteller den in diesem Anhang beschriebenen Teil 1 vorlegen, zusammen mit einer Begründung, warum der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des Tierarzneimittels auf dem Markt das Risiko überwiegt, das dadurch bedingt ist, dass bestimmte Unterlagen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit nicht vorgelegt wurden.

IV.7.3. Für die Teile 2 und 4 können bestimmte der in diesem Anhang geforderten Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit weggelassen werden, wenn der Antragsteller begründet, dass diese Daten zum Zeitpunkt der Einreichung nicht vorgelegt werden können. Bei der Festlegung der grundlegenden Anforderungen für alle derartigen Anwendungen sind die von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien zu berücksichtigen.

IV.7.4. Studien nach der Zulassung können als Teil der Bedingungen für die Zulassung verlangt werden und müssen gemäß den in diesem Anhang dargelegten allgemeinen Grundsätzen für Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen sowie gemäß den einschlägigen Leitliniendokumenten konzipiert, durchgeführt, analysiert und vorgelegt werden, je nachdem, welche Fragestellung in der Studie behandelt werden soll.

ABSCHNITT V

ANFORDERUNGEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR BESONDERE TIERARZNEIMITTEL

In diesem Abschnitt werden für bestimmte Tierarzneimittel je nach Eigenart der darin enthaltenen Wirkstoffe spezifische Anforderungen festgelegt.

V.1. **Tierarzneimittel für neuartige Therapien**

V.1.1. **Allgemeine Vorschriften**

V.1.1.1. Je nach Wirkstoff und Wirkungsweise könnte ein Tierarzneimittel für neuartige Therapien unter eine der drei Produktkategorien fallen:

a) Tierarzneimittel, die keine biologischen Tierarzneimittel sind;

b) nicht immunologische biologische Tierarzneimittel;

c) immunologische Tierarzneimittel.

V.1.1.2. Im Allgemeinen müssen Anträge auf Zulassung von Tierarzneimitteln für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 4 Absatz 43 dem Format und den Datenanforderungen entsprechen, die in Abschnitt II oder III dieses Anhangs beschrieben sind, je nachdem, wie die neuartige Therapie eingestuft wird. Ein vollständiges Dossier, das die Teile 1, 2, 3 und 4 enthält, ist in der Regel in Übereinstimmung mit den in Abschnitt II oder III beschriebenen Anforderungen und allen von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien einzureichen. Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs sind in begründeten Fällen möglich. Gegebenenfalls und unter Berücksichtigung der Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien können zusätzliche Anforderungen für bestimmte Arten von Arzneimitteln relevant sein.

V.1.1.3. Die Herstellungsverfahren für Tierarzneimittel für neuartige Therapien müssen den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis entsprechen, die erforderlichenfalls angepasst werden, um die Besonderheiten dieser Produkte zu berücksichtigen. Es sind spezifische Leitlinien für Tierarzneimittel für neuartige Therapien zu erstellen, die die Besonderheiten ihres Herstellungsverfahrens angemessen berücksichtigen.

V.1.1.4. Je nach der spezifischen Beschaffenheit eines Arzneimittels für neuartige Therapien kann die Verwendung des Produkts möglicherweise mit spezifischen Risiken verbunden sein. Diese Risiken werden unter Anwendung einer Risikoprofilierungsmethode ermittelt, um die mit dem spezifischen Produkt verbundenen Risiken und die Risikofaktoren, die zu diesen Risiken beitragen, zu identifizieren. In diesem Zusammenhang wären Risiken alle potenziellen ungünstigen Auswirkungen, die mit der Verwendung des neuartigen Therapieprodukts verbunden sein können und die für die Zielbevölkerung und/oder den Anwender, den Verbraucher und/oder die Umwelt von Bedeutung sind. Die Risikoanalyse kann sich auf die gesamte Entwicklung beziehen. Zu den Risikofaktoren, die berücksichtigt werden können, gehören die Herkunft des Ausgangsmaterials (Zellen usw.), die Wirkungsweise im Tier (Proliferation, Auslösung einer Immunantwort, Verbleib im Körper usw.), der Grad der Zellmanipulation (z. B. das Herstellungsverfahren), die Kombination des Wirkstoffs mit bioaktiven Molekülen oder Strukturmaterialien, das Ausmaß der Replikationskompetenz der *in vivo* verwendeten Viren oder Mikroorganismen, der Grad der Integration von Nukleinsäuresequenzen oder Genen in das Genom, die Langzeitfunktionsfähigkeit, das Onkogenitätsrisiko, die Off-Target-Effekte und die Art der Verabreichung oder Verwendung.

V.1.1.5. Auf der Grundlage der Auswertung der Informationen über die ermittelten Risiken und Risikofaktoren wird ein spezifisches Profil jedes einzelnen Risikos erstellt, das mit einem bestimmten Produkt verbunden ist und dazu verwendet werden kann, zu bestimmen und zu begründen, inwiefern der vorgelegte Datensatz die erforderlichen Garantien für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bietet und geeignet ist, einen Zulassungsantrag zu unterstützen, insbesondere für diejenigen Aspekte der Arzneimittel für neuartige Therapien, die über den derzeitigen Kenntnisstand hinausgehen.

V.1.1.6. Um Datenlücken oder Unsicherheiten zum Zeitpunkt der Produktzulassung zu überwinden, kann die Durchführung von Maßnahmen oder Studien nach der Zulassung von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden. Um frühe oder verzögerte Signale von Nebenwirkungen zu erkennen, klinische Folgen solcher Reaktionen zu vermeiden und eine rechtzeitige Behandlung zu gewährleisten sowie Informationen über die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu gewinnen, sind in einem Risikomanagementplan die vorgesehenen Maßnahmen zur Sicherstellung einer solchen Weiterverfolgung im Einzelnen darzulegen.

V.1.1.7. Für jedes Arzneimittel für neuartige Therapien, insbesondere für solche, die in der Veterinärmedizin als im Entstehen begriffen gelten, wird empfohlen, rechtzeitig vor der Einreichung des Zulassungsdossiers den Rat der Agentur einzuholen, um das Produkt zu klassifizieren, die anzuwendende Dossierstruktur zu bestimmen und sachdienliche Informationen über den zusätzlichen Datensatz zu erhalten, der zur Erhärtung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich sein kann.

V.1.2. **Qualitätsanforderungen**

V.1.2.1. Im Allgemeinen sind eine Beschreibung der Zusammensetzung, des Herstellungsverfahrens, der Konsistenz der Produktion, der Kontrollen der Ausgangsstoffe, der während des Herstellungsverfahrens durchgeführten Kontrollen, der Prüfung des Fertigprodukts einschließlich der Durchführung einer Prüfung der Wirkung oder einer Quantifizierung des Wirkstoffs sowie Haltbarkeitsdaten vorzulegen.

V.1.2.2. Die Datenanforderungen für die Herstellung und Prüfung von Tierarzneimitteln für neuartige Therapien biologischen Ursprungs, die als biologisches oder immunologisches Produkt eingestuft sind, entsprechen im Allgemeinen denen für biologische oder immunologische Arzneimittel (wie in Abschnitt III dieses Anhangs beschrieben), einschließlich der Notwendigkeit einer entsprechenden Potenzprüfung. Es kann Fälle geben, in denen zusätzliche Anforderungen gelten, z. B. für Zellen und Vektorgenkonstrukte.

V.1.2.3. Für Tierarzneimittel für neuartige Therapien, die durch chemische Synthese hergestellt werden, gelten im Allgemeinen die gleichen Datenanforderungen wie für Tierarzneimittel, die keine biologischen Arzneimittel sind (wie in Abschnitt II dieses Anhangs beschrieben). Es kann Fälle geben, in denen zusätzliche Anforderungen gelten, z. B. die Anforderung einer einschlägigen Potenzprüfung.

V.1.3. **Sicherheitsanforderungen**

V.1.3.1. Je nach Art des Produkts und seines Verwendungszwecks können weitere Daten zur Bewertung der Sicherheit für das Zieltier, den Anwender, den Verbraucher oder die Umwelt sachdienlich sein, wie in einer Risikoanalyse im Einzelfall zu ermitteln ist.

V.1.3.2. Die Vorschriften gemäß Richtlinie 2001/18/EG sind zu berücksichtigen, wenn das behandelte Tier selbst ein genetisch veränderter Organismus werden könnte. Die Richtlinie 2001/18/EG gilt zwar für Fertigprodukte, die genetisch veränderte Organismen enthalten, sie ist aber nach wie vor der beste derzeit verfügbare technische Leitfaden für die Auflistung der erforderlichen Daten. Insbesondere geht es um die Integrationsrate der DNA in Keimzellen (und damit die Übertragbarkeit auf die Nachkommen) bzw. die mögliche Übertragung der gentechnisch veränderten Zellen auf die Nachkommen. Es sei auch darauf hingewiesen, dass diese Problematik bei der Betrachtung von Heimtieren und für zur Lebensmittelgewinnung genutzten Tieren (menschlicher Verzehr von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten) nicht völlig gleich ist.

V.1.3.3. Für Stoffe, die zur Integration in das Genom oder zur Genom-Editierung bestimmt sind, müssen geeignete Tests durchgeführt werden, um das Risiko von Off-Target-Veränderungen und/oder der Insertionsmutagenese zu bewerten.

V.1.4. **Wirksamkeitsanforderungen**

V.1.4.1. Die Anforderungen an die Wirksamkeitsdaten unterscheiden sich vor allem in Abhängigkeit von den beabsichtigten Indikationen für die Anwendung bei den Zieltierarten. Je nach Einstufung des Arzneimittels für neuartige Therapien und Verwendungszweck bei der Zieltierart können die in den Abschnitten II oder III genannten Anforderungen an die Wirksamkeit für ein Arzneimittel für neuartige Therapien gelten.

V.1.4.2. Die beanspruchten Indikationen müssen durch entsprechende Daten bei der Zieltierart belegt werden.

V.1.5. **Spezifische Datenanforderungen für bestimmte Arten von Arzneimitteln für neuartige Therapien**

V.1.5.1. **Grundlagen**

V.1.5.1.1. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien können zusätzlich zu den Standardanforderungen an die Bewertung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit spezifische Anforderungen angebracht sein.

V.1.5.1.2. In den folgenden Abschnitten werden spezifische Anforderungen hervorgehoben, die für bestimmte Arten von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu berücksichtigen sind. Diese spezifischen Anforderungen, die für einen bestimmten Typ eines Arzneimittels für neuartige Therapien festgelegt wurden, stellen eine nicht erschöpfende Liste von Anforderungen dar, die möglicherweise von Fall zu Fall und auf der Grundlage einer Risikoanalyse an das betreffende Produkt angepasst werden müssen.

V.1.5.1.3. In allen Fällen und insbesondere bei neuartigen Therapien, die im Bereich der Tiermedizin als im Entstehen begriffen gelten, müssen die Antragsteller den aktuellen Stand der veterinärmedizinischen Kenntnisse und die von der Agentur und der Kommission veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien im Einklang mit Abschnitt I dieses Anhangs berücksichtigen.

V.1.5.2. **Tierarzneimittel für die Gentherapie**

V.1.5.2.1. Gentherapeutika sind biologische Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Tier verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen. Ihre therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die sie enthalten, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

V.1.5.2.2. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

a) Es sind Informationen zu allen Ausgangsstoffen vorzulegen, die für die Herstellung des Wirkstoffs verwendet werden, einschließlich der Produkte, die für die genetische Veränderung der Zellen und, soweit zutreffend, für die anschließende Kultivierung sowie für die Konservierung der genetisch veränderten Zellen benötigt werden, wobei das mögliche Fehlen von Reinigungsschritten berücksichtigt werden muss.

b) Bei Produkten, die einen Mikroorganismus oder ein Virus enthalten, sind Daten zur genetischen Veränderung, Sequenzanalyse, Attenuierung der Virulenz, zum Tropismus für spezifische Gewebe- und Zellarten, zur Abhängigkeit des Mikroorganismus oder Virus vom Zellzyklus, zur Pathogenität und zu den Eigenschaften des Parentalstammes vorzulegen.

c) Prozessbedingte und produktbedingte Verunreinigungen sind in den betreffenden Abschnitten des Dossiers zu beschreiben, insbesondere eine Kontaminierung mit replikationskompetenten Viren, falls der Vektor replikationsinkompetent sein soll.

d) Bei Plasmiden erfolgt während der gesamten Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine Quantifizierung der verschiedenen Plasmidformen.

e) Bei genetisch veränderten Zellen sind die Eigenschaften der Zellen vor und nach der genetischen Veränderung sowie vor und nach sämtlichen anschließenden Einfrier-/Lagervorgängen zu prüfen. Bei genetisch veränderten Zellen gelten zusätzlich zu den besonderen Anforderungen an Gentherapeutika die Qualitätsanforderungen an Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte;

f) ungezielte Insertionen (die z. B. zu Tumoren/Krebs, Stoffwechselstörungen führen) sowie Insertionsmutagenese und Genotoxizität (Insertion genetischer Elemente und die Expression von DNA-modifizierenden Proteinen als Vermittler genotoxischer Nebenwirkungen) bei den Zieltierarten müssen berücksichtigt werden;

g) Studien zur Keimbahnübertragung sind vorzulegen; anderenfalls ist dies zu begründen.

V.1.5.3. **Für die regenerative Medizin, die Gewebezüchtung oder die Zelltherapie entwickelte Tierarzneimittel**

V.1.5.3.1. Unter regenerativer Medizin versteht man einen weiten Bereich von Produkten und Therapien mit dem allgemeinen Ziel der Wiederherstellung von Funktionen. Zu diesen Arzneimitteln gehören zellbasierte Therapien, zu denen auch Produkte aus Gewebezüchtung zählen.

V.1.5.3.2. Tierarzneimittel für Zelltherapien sind biologische Tierarzneimittel, die aus Zellen oder Geweben bestehen, die in Bezug auf ihre Natur oder Funktion substanziell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht der-/denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe. Ihnen werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Tier verwendet oder ihm verabreicht oder um ein Gewebe zu regenerieren, zu reparieren oder zu ersetzen.

V.1.5.3.3. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

a) es sind Informationen in zusammengefasster Form über Beschaffung und Testung der als Ausgangsstoffe verwendeten Gewebe und Zellen tierischen Ursprungs vorzulegen. Werden als Ausgangsstoffe Zellen oder Gewebe verwendet, die nicht gesund sind, ist dies zu begründen;

b) auf die mögliche Variabilität, die durch tierische Gewebe und Zellen eingebracht wird, ist im Rahmen der Validierung des Herstellungsverfahrens, der Charakterisierung von Wirkstoff und Fertigprodukt, der Entwicklung von Untersuchungsverfahren und der Festlegung von Spezifikationen und Haltbarkeit einzugehen;

c) für die genetische Veränderung der Zellen gelten die technischen Anforderungen für Gentherapeutika;

d) es sind aussagekräftige Informationen über die Charakterisierung der Zellpopulation oder des Zellgemischs im Hinblick auf Identität, Reinheit (z. B. Fremderreger und zelluläre Verunreinigungen), Lebensfähigkeit, Wirksamkeit, Karyotyp, Tumorgenizität und Eignung für den medizinischen Verwendungszweck vorzulegen. Die genetische Stabilität der Zellen ist nachzuweisen;

e) die Auswirkungen und Wechselwirkungen aller Bestandteile, die (direkt oder durch Abbau oder Metabolisierung) mit dem Wirkstoff interagieren können, müssen untersucht werden;

f) ist eine dreidimensionale Struktur Teil der bezweckten Funktion, hat die Charakterisierung der zellbasierten Arzneimittel auch den Differenzierungsstatus, die strukturelle und funktionale Organisation der Zellen und, falls vorhanden, die erzeugte extrazelluläre Gerüstsubstanz zu umfassen.

V.1.5.4. **Speziell für die Phagentherapie entwickeltes Tierarzneimittel**

V.1.5.4.1. Bakteriophagen sind Viren, die zur Vermehrung auf bakterielle Wirte angewiesen sind und sehr spezifisch auf bestimmte Bakterienstämme wirken. Die Phagentherapie kann z. B. als Alternative zu Antibiotika eingesetzt werden. Im Allgemeinen bestehen Bakteriophagen aus einem Genom, das aus ein- oder doppelsträngiger DNA oder RNA besteht und von einem Proteinkapsid eingekapselt ist. Aufgrund der Vielfalt der vorgesehenen Behandlungsziele und der Spezifität der Bakteriophagen wird es notwendig sein, den geeigneten Bakteriophagenstamm gegen den krankheitsverursachenden Bakterienstamm von Fall zu Fall für den individuellen Krankheitsausbruch auszuwählen.

V.1.5.4.2 Die Qualität und Quantität der Bakteriophagen, die im Fertigprodukt verwendet werden sollen, sind normalerweise variabel. Eine feste qualitative und quantitative Zusammensetzung von Bakteriophagen wird daher nicht der Normalfall sein, da die Phagen laufend angepasst werden müssen. Darauf aufbauend muss ein Zellenbestand an Bakteriophagenstämmen etabliert und gepflegt werden (vergleichbar mit einem Multi-Strain-Ansatz).

V.1.5.4.3. Bakteriophagen sowie Wirtsbakterien/Master-Zellbänke für die Herstellung sollen vorzugsweise auf Basis eines Master-Zellsystems hergestellt werden. Es ist zu bestätigen, dass der verwendete Bakteriophage lytisch ist.

V.1.5.4.4. Das Nichtvorhandensein von Resistenzgenen und das Nichtvorhandensein von Genen, die für Virulenzfaktoren kodieren, muss auf allen Stammsamen nachgewiesen werden.

V.1.5.4.5. Die Indikation dient der prophylaktischen, metaphylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung einer oder mehrerer spezifischer Infektion(en) oder Infektionskrankheit(en). Die Wirksamkeit der Behandlung ist mit der lytischen Wirkung der Phagen verbunden, die denjenigen Bakteriophagen bakterizide Wirkung verleiht, die für den betreffenden Bakterienstamm spezifisch sind.

V.1.5.4.6. Bei genetisch veränderten Phagen ist die genetische Veränderung zu beschreiben.

V.1.5.5. **Tierarzneimittel aus der Nanotechnologie**

V.1.5.5.1. Nanotechnologien werden in erster Linie als Technologie zur Erzeugung von Trägern für chemisch synthetisierte Stoffe gesehen, können aber auch Träger für biologische Stoffe sein. Die Verwendung von Nanopartikeln kann eine Möglichkeit sein, die Abgabe von schwer löslichen oder toxischen Stoffen zu steuern.

V.1.5.5.2. Die ‚Nanotechnologie' entspricht dem Design, der Charakterisierung und der Produktion von Nanomaterialien durch die Kontrolle von Form und Größe im Nanobereich (bis zu etwa 100 nm).

V.1.5.5.3. Als ‚Nanopartikel' werden solche bezeichnet, die zwei oder mehr Dimensionen auf der Nanoskala haben.

V.1.5.5.4. Im Bereich der Veterinärmedizin sind Nanopartikel für das Arzneimittelabgabesystem als ‚Produkte aus der Nanotechnologie' von Belang: Nanopartikel werden mit Stoffen konjugiert, um die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Eigenschaften zu verändern. mRNA-Medikamente werden eher in Nanopartikel-Anwendungen verkapselt.

V.1.5.5.5. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten zur Qualität der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

a) die Größenverteilung der Partikel muss bestimmt werden;

b) es muss ein geeigneter In-vitro-Test für ihre Funktion und mögliche Abgabekapazität (bei Nutzung als Arzneimittelabgabesystem) verwendet werden.

V.1.5.5.6. Im Hinblick auf die Sicherheit kann die Art der Gefahren, die durch die Verwendung von Nanopartikeln für die Arzneimittelverabreichung eingeführt werden, über die konventionellen Gefahren hinausgehen, die durch Chemikalien in klassischen Verabreichungsmatrizen entstehen. Daher sind die folgenden Aspekte hinsichtlich der Sicherheit zu berücksichtigen:

a) Die Nanopartikel zur Arzneimittelabgabe könnten die Toxizität des Arzneimittels beeinflussen. Die Toxizität des Wirkstoffs ist für das Produkt von zentraler Bedeutung, aber auch die Toxizität der Nanopartikel für die Arzneimittelabgabe ist zu berücksichtigen, da sie spezifische Risiken einführen können (Agglomerate, Zytotoxizität), Verunreinigungen durch Adsorption transportieren können, toxische Stoffe durch Abbau oder Solubilisierung erzeugen können oder durch physiologische Barrieren (hämatoenzephale, feto-plazentare, Zell- und Kernmembranen usw.) übertragen werden können. In diesem Zusammenhang gilt Folgendes:

i) Wenn physiologische Barrieren überschritten werden, sind die Auswirkungen von Nanopartikeln für die Arzneimittelabgabe auf das/die entsprechende(n) Organ(e) zu untersuchen;

ii) Die Auswirkungen von Agglomeraten sind in den verschiedenen Zielorganen zu untersuchen, wobei insbesondere die Gefahr von Embolien in den kleineren Blutgefäßen zu berücksichtigen ist;

iii) Sicherheitsprobleme der Nanopartikel für die Arzneimittelabgabe können mit einer kumulativen Wirkung, einem Abbauprofil oder einer Persistenz im Körper mit negativen Auswirkungen auf die Funktionen der Zielorgane verbunden sein;

iv) Sicherheitsprobleme können auch auf Zellebene wahrgenommen werden. Die Zellen sind möglicherweise nicht immer in der Lage, die durch die Zellmembran transportierten Nanopartikel zu eliminieren, was insbesondere über die Induktion eines oxidativen Stresses zu Zytotoxizität führt. Die durchzuführenden toxikologischen Tests müssen in der Lage sein, diese Zytotoxizität und die damit verbundenen Aspekte, wie z. B. die Bildung toxischer freier Radikale und Biopersistenz, zu bewerten.

b) Das toxikologische Profil der in Nanopartikeln zur Arzneimittelabgabe enthaltenen Wirkstoffe kann sich unterscheiden, da sie sich in verschiedenen inneren Organen unterschiedlich verteilen können (unterschiedliche Löslichkeit in biologischen Bindesubstanzen) oder da sie unerwartet verschiedene biologische Barrieren im Körper, wie z. B. die Gehirnschranke, überwinden können.

c) Die mit den Wirkstoffen verbundenen Nebenwirkungen können sich verstärken, wenn sie durch Nanopartikel abgegeben werden.

d) Probleme in Bezug auf die Immunsicherheit wie Immuntoxizität (direkte Schädigung von Immunzellen), Immunstimulation, Immunsuppression und Immunmodulation (z. B. Komplementaktivierung, Entzündung, Aktivierung der angeborenen oder adaptiven Immunität) wurden bereits für Nanomedikamente identifiziert.

e) Die Fähigkeit von Nanopartikeln, entzündliche oder allergische Reaktionen hervorzurufen, muss berücksichtigt werden. Die Fähigkeit, in den Blutkreislauf einzudringen und Entzündungsreaktionen zu induzieren, kann zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung oder Fibrinolyse mit weiteren Folgen wie Thrombose führen. Die Hämokompatibilität der Nanopartikel ist daher zu prüfen.

V.1.5.6. **Antisense-RNA-Therapie und RNA-Interferenz-Therapieprodukte**

V.1.5.6.1. Antisense-Therapie- und Interferenztherapie-Produkte können durch Synthese oder durch rekombinante Techniken erzeugt werden.

V.1.5.6.2. Antisense-RNA ist eine einzelsträngige RNA, die komplementär zu einer proteincodierenden Boten-RNA ist, mit der sie hybridisiert und dadurch deren Translation in Protein blockiert.

V.1.5.6.3. RNA-Interferenz ist ein biologischer Prozess, bei dem RNA-Moleküle die Genexpression oder -translation hemmen, indem sie gezielt mRNA-Moleküle neutralisieren.

V.1.5.6.4. Zusätzlich zu den Anforderungen in Bezug auf die Daten der Abschnitte II und III gelten folgende Anforderungen:

a) die Mindestmenge an RNA-Segmenten pro Volumen muss im Rahmen von Kontrollprüfungen des fertigen Produkts festgelegt werden, ebenso wie die Bestätigung, dass die RNA-Segmente die richtige Sequenz aufweisen;

b) bei bestimmten Antisense-Therapieprodukten, die unter Abschnitt II dieses Anhangs fallen, kann ein Potenz-Bioassay für ihre Freigabeprüfung erforderlich sein;

c) die Haltbarkeitsstudien umfassen einen Test zur Überwachung der Abbaugeschwindigkeit der RNA-Segmente im Laufe der Zeit;

d) bei Antisense-RNA-Therapieprodukten sind die möglichen schädlichen Wirkungen aufgrund von On- oder Off-Target-Bindung sowie mögliche schädliche Nicht-Antisense-Effekte, z. B. aufgrund von Akkumulation, pro-inflammatorischen Reaktionen und Aptamer-Bindung, zu berücksichtigen;

e) bei RNAi-Therapieprodukten sind die möglichen schädlichen Auswirkungen der Off-Target-Interferenz (durch den positiven RNAi-Strang) zu berücksichtigen, ebenso wie die Möglichkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Störungen des zentralen Nervensystems zu verursachen;

f) bei Antisense-RNA-Therapeutika und RNA-Interferenz-Therapeutika, die für die Gentherapie bestimmt sind, sind die Anforderungen für Gentherapie-Tierarzneimittel zu berücksichtigen.

V.2. **Impfantigen-Stammdokumentation**

Für besondere immunologische Tierarzneimittel und abweichend von Abschnitt IIIb Teil 2 wird das Konzept einer Impfantigen-Stammdokumentation eingeführt.

V.2.1. Grundlagen

V.2.1.1. Im Sinne dieses Anhangs ist unter einer Impfantigen-Stammdokumentation ein eigenständiger Teil des Antragsdossiers für einen Impfstoff zu verstehen, in dem alle sachdienlichen Angaben zur Qualität jedes einzelnen Wirkstoffs, der Bestandteil des Tierarzneimittels ist, enthalten sind. Dieser eigenständige Teil kann für einen oder für mehrere monovalente und/oder kombinierte Impfstoffe gemeinsam gelten, die vom gleichen Antragsteller oder Zulassungsinhaber eingereicht werden.

V.2.1.2. Die Verwendung der Impfantigen-Stammdokumentation ist optional. Bei kombinierten Impfstoffen sind die Impfantigene anzugeben, die in die Impfantigen-Stammdokumentation aufgenommen werden sollen, und für jedes dieser Antigene ist eine eigene Impfantigen-Stammdokumentation erforderlich.

V.2.1.3. Antrag und Genehmigung einer Impfantigen-Stammdokumentation müssen mit den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien übereinstimmen.

V.2.2. Inhalt

Das Dossier der Impfantigen-Stammdokumentation muss die Angaben in den Teilen V.2.2.1 bis V.2.3.3 enthalten, die den entsprechenden Abschnitten von Teil 1 (Zusammenfassung der Unterlagen) und Teil 2 (Qualitätsbezogene Unterlagen) gemäß Abschnitt IIIb dieses Anhangs entnommen sind:

V.2.2.1. Zusammenfassung der Unterlagen (Teil 1)

Es sind der Name und die Anschrift des Herstellers und der Unternehmensstandorte, die an den verschiedenen Stufen der Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs beteiligt sind, zusammen mit Kopien der entsprechenden Herstellungserlaubnisse anzugeben.

V.2.2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Bestandteile (Teil 2.A)

Die vollständige und genaue Bezeichnung des Wirkstoffs (z. B. Virus- oder Bakterienstamm, Antigen) ist anzugeben, so wie sie auch bei jedem Fertigprodukt genannt wird. Es sind Informationen über die für den Wirkstoff relevante Produktentwicklung vorzulegen.

V.2.2.3. Angaben über die Herstellungsweise (Teil 2.B)

Es ist Angaben über die Herstellungsweise für den Wirkstoff vorzulegen, einschließlich der Validierung der wichtigsten Produktionsstufen und gegebenenfalls einer Begründung für die vorgeschlagene Zwischenlagerung. Für inaktivierte Impfstoffe sind die für die Inaktivierung des Wirkstoffs relevanten Daten, einschließlich der Validierung des Inaktivierungsprozesses, vorzulegen.

V.2.2.4. Herstellung und Kontrolle der Ausgangsstoffe (Teil 2.C)

V.2.2.4.1. Es gelten die in Abschnitt IIIb.2C beschriebenen und für den Wirkstoff relevanten Standardanforderungen.

V.2.2.4.2. Es sind Informationen über den Wirkstoff (z. B. Virus-/Bakterienstamm), Substrat (Zellen, Kulturmedium) und alle bei der Herstellung des Wirkstoffs verwendeten Rohstoffe (die in einem Arzneibuch aufgeführt sind oder nicht, biologischer oder nicht biologischer Natur) anzugeben.

V.2.2.4.3. Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die durchgeführten Prozesse und Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen.

V.2.2.4.4. Gegebenenfalls ist eine Risikobewertung für TSE und Fremderreger vorzulegen. Es ist zu beachten, dass für die TSE- und Fremderreger-Risikobewertung die Zieltierart zu berücksichtigen ist, die für die Fertigprodukte unter Bezugnahme auf die Impfantigen-Stammdokumentation beibehalten wird. Warnhinweise oder Verwendungsbeschränkungen können auf der Ebene der Impfantigen-Stammdokumentation eingebracht werden, je nach den vorliegenden Informationen, die während der Risikoanalyse auf der Ebene des Fertigprodukts abgeschwächt werden können.

V.2.2.4.5. Wird der Wirkstoff durch rekombinante Techniken gewonnen, sind alle entsprechenden relevanten Daten über das gentechnisch veränderte Virus/Bakterium vorzulegen.

V.2.2.5. Kontrollen während des Herstellungsprozesses (Teil 2.D)

Die in Abschnitt IIIb.2D beschriebenen Standardanforderungen gelten für die prozessbegleitenden Kontrollen, die während der Herstellung des Wirkstoffs durchgeführt werden, einschließlich der Validierungen von Schlüsselkontrollprüfungen und, falls relevant, einer vorgeschlagenen Zwischenlagerung (vor der Mischung).

V.2.2.6. Gleichbleibende Qualität der Chargen (Teil 2.F)

Für den Nachweis der gleichbleibenden Qualität bei der Herstellung des Antigens gelten die in Abschnitt IIIb.2F beschriebenen Standardanforderungen.

V.2.2.7. Haltbarkeit (Teil 2.G)

Es gelten die in Abschnitt IIIb.2G beschriebenen Standardanforderungen zum Nachweis der Haltbarkeit des Antigens und gegebenenfalls der Zwischenlagerung.

V.2.3. Beurteilung und Zertifizierung

V.2.3.1. Für Impfstoffe, die neue Impfantigene enthalten und für die es noch keine Impfantigen-Stammdokumentation gibt, legt der Antragsteller der Agentur ein vollständiges Dossier für den Zulassungsantrag vor, das alle Impfantigen-Stammdokumentationen für jedes einzelne Impfantigen enthält, für das eine Impfantigen-Stammdokumentation verwendet werden soll. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Impfantigen-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird für jede Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der Unionsrechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beigefügt wird. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Europäischen Union gültig.

V.2.3.2. Teil V.2.3.1 gilt ebenso für jeden Impfstoff, der aus einer neuartigen Kombination von Impfantigenen besteht, und zwar ungeachtet dessen, ob eines oder mehrere dieser Impfantigene Bestandteil von in der EU bereits zugelassenen Impfstoffen ist/sind.

V.2.3.3. Änderungen am Inhalt einer Impfantigen-Stammdokumentation für einen in der Europäischen Union zugelassenen Impfstoff werden von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen. Fällt die Beurteilung positiv aus, erteilt die Agentur für die Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Unionsvorschriften. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Europäischen Union anwendbar.

V.3. **Multi-Strain-Dossier**

V.3.1. Für bestimmte immunologische Tierarzneimittel wird abweichend von den Bestimmungen für Wirkstoffe in Teil 2 Abschnitt IIIb das Konzept eines Multi-Strain-Dossiers eingeführt.

V.3.2. Unter einem Multi-Strain-Dossier ist ein Einzeldossier zu verstehen, das die sachdienlichen Daten für eine einmalige gründliche wissenschaftliche Beurteilung der verschiedenen möglichen Stämme/Kombinationen von Stämmen enthält und die Genehmigung von Impfstoffen gegen antigenvariable inaktivierte Viren oder Bakterien ermöglicht, für die eine rasche oder häufige Änderung der Zusammensetzung von Impfstoffformulierungen erforderlich ist, um die Wirksamkeit im Hinblick auf die epidemiologische Situation vor Ort zu gewährleisten. Je nach der epidemiologischen Situation, in der der Impfstoff verwendet werden soll, könnte eine Reihe von Stämmen aus den im Dossier enthaltenen ausgewählt werden, um ein Fertigprodukt zu formulieren.

V.3.3. Jedes Multi-Strain-Dossier gilt nur für eine Virusart, Bakteriengattung oder einen Vektor für eine bestimmte Krankheit; Mischungen verschiedener Viren, die zu unterschiedlichen Familien, Gattungen oder Arten gehören, oder Bakterien, die zu unterschiedlichen Familien oder Gattungen gehören, können im Rahmen eines Multi-Strain-Dossiers nicht zugelassen werden.

V.3.4. Bei neuen Anträgen auf Zulassung mit Multi-Strain-Dossier, bei denen es für ein bestimmtes Virus/Bakterium/eine bestimmte Krankheit noch keinen zugelassenen Multi-Strain-Impfstoff gibt, ist die Eignung für das Multi-Strain-Dossier-Konzept von der Agentur vor Einreichung des Antrags zu bestätigen.

V.3.5. Die Einreichung von Multi-Strain-Dossiers muss den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien entsprechen.

V.4. **Impfstoff-Plattformtechnologie**

V.4.1. Grundlagen

V.4.1.1. Die Impfstoff-Plattformtechnologie ist eine Sammlung von Technologien, denen die Verwendung eines ‚Gerüst'-Trägers oder Vektors gemeinsam ist, der für jeden von der Plattform abgeleiteten Impfstoff mit einem anderen Antigen oder einer anderen Gruppe von Antigenen modifiziert wird. Dazu gehören unter anderem proteinbasierte Plattformen (virusähnliche Partikel), DNA-Impfstoffplattformen, mRNA-basierte Plattformen, Replikons (selbstreplizierende RNA) sowie virale und bakterielle Vektorimpfstoffe.

V.4.1.2. Bei Zulassungsanträgen für immunologische Tierarzneimittel, die auf der Grundlage von Impfstoff-Plattformtechnologien hergestellt werden, wird davon ausgegangen, dass die Datenanforderungen reduziert werden können. Für das erste Produkt eines Herstellers, das auf einer bestimmten Plattformtechnologie für eine bestimmte Zieltierart basiert, ist ein vollständiges Dossier erforderlich. Zum Zeitpunkt der Einreichung des ersten (vollständigen) Dossiers auf der Grundlage der Plattformtechnologie kann der Antragsteller parallel dazu eine ‚Plattformtechnologie-Stammdokumentation' einreichen, die alle Daten in Bezug auf die Plattform enthält, für die mit hinreichender wissenschaftlicher Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass sie unabhängig von den betroffenen Antigenen/Genen, die der Plattform hinzugefügt werden, unverändert bleiben. Die Art der Daten, die in die Plattformtechnologie-Stammdokumentation aufzunehmen sind, hängt von der Art der Plattform ab.

V.4.1.3. Sobald eine Plattformtechnologie-Stammdokumentation zertifiziert ist, kann das Zertifikat verwendet werden, um die entsprechenden Datenanforderungen in nachfolgenden Zulassungsanträgen zu erfüllen, die auf derselben Plattform basieren und für dieselbe Zieltierart bestimmt sind.

V.4.2. Beurteilung und Zertifizierung

V.4.2.1. Die Einreichung der Plattformtechnologie-Stammdokumentationen muss den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien entsprechen. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Plattformtechnologie-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden Unionsvorschriften für die Stammdokumentation der Plattformtechnologie ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beizufügen ist. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Europäischen Union gültig.

V.4.2.2. Änderungen am Inhalt einer Plattformtechnologie-Stammdokumentation für einen in der Europäischen Union zugelassenen Impfstoff werden von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen.

V.4.2.3. Fällt die Bewertung positiv aus, erteilt die Agentur für die Stammdokumentation der Plattformtechnologie eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Unionsvorschriften.

V.5. **Zugelassene homöopathische Tierarzneimittel**

V.5.1. **Qualität (Teil 2)**

Die Bestimmungen von Abschnitt II.2. Teil 2 gilt für die in Artikel 85 Absatz 2 genannten Unterlagen zur Zulassung homöopathischer Tierarzneimittel mit den folgenden Änderungen.

V.5.2. **Terminologie**

Die lateinische Bezeichnung der im Antragsdossier beschriebenen homöopathischen Ursubstanz muss mit der lateinischen Bezeichnung des Europäischen Arzneibuchs oder — sollte diese darin fehlen — eines amtlichen Arzneibuchs eines Mitgliedstaats übereinstimmen. Gegebenenfalls ist anzugeben, welche traditionellen Benennungen in den einzelnen Mitgliedstaaten verwendet werden.

V.5.3. **Kontrolle der Ausgangsstoffe**

Die dem Antrag 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 zugelassenen homöopathischen Fertigtierarzneimittel verarbeitet werden sollen, sind durch zusätzliche Daten zur homöopathischen Ursubstanz zu ergänzen.

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für sämtliche Ausgangs- und Rohstoffe sowie für alle Zwischenschritte des Herstellungsprozesses bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem homöopathischen Fertigprodukt verarbeitet werden sollen. Falls ein toxischer Bestandteil enthalten ist, ist dieser möglichst in der endgültigen Verdünnung zu kontrollieren. Ist dies aufgrund des hohen Verdünnungsgrades nicht möglich, ist dieser toxische Bestandteil üblicherweise in einem früheren Stadium zu kontrollieren. Jeder Herstellungsschritt von den Ausgangsstoffen bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigprodukt verarbeitet werden sollen, ist vollständig zu beschreiben.

Im Fall von Verdünnungen sollten die Verdünnungsschritte in Übereinstimmung mit den homöopathischen Herstellungsverfahren erfolgen, die in der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder, falls dort nicht vorhanden, in einem offiziellen Arzneibuch eines Mitgliedstaats festgelegt sind.

V.5.4. **Kontrollprüfungen des Fertigarzneimittels**

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für das fertige homöopathische Tierarzneimittel. Jede Ausnahme ist vom Antragsteller hinreichend zu begründen

Die Identität und der Gehalt aller toxikologisch relevanten Bestandteile sind zu bestimmen. Lässt sich begründen, dass eine Identitäts-/Gehaltsbestimmung aller toxikologisch relevanten Bestandteile z. B. wegen ihrer Verdünnung im Fertigarzneimittel nicht möglich ist, so ist die Qualität durch eine vollständige Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsprozesses nachzuweisen.

V.5.5. **Haltbarkeitsversuche**

Die Haltbarkeit des Fertigprodukts ist nachzuweisen. Haltbarkeitsdaten der homöopathischen Ursubstanzen sind in der Regel auch auf daraus gewonnene Verdünnungen/Potenzierungen übertragbar. Ist aufgrund des Verdünnungsgrades keine Identitäts-/Gehaltsbestimmung des Wirkstoffs möglich, können die Haltbarkeitsdaten der Darreichungsform berücksichtigt werden.

V.5.6. **Sicherheitsdokumentation (Teil 3)**

Teil 3 gilt für homöopathische Tierarzneimittel gemäß Artikel 4 Absatz 10 der vorliegenden Verordnung mit der folgenden Spezifikation, unbeschadet der Bestimmungen der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission ([7]) über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs.

Fehlende Informationen sind zu begründen, z. B. ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit angenommen werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.“

([7]) Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (ABl. L 15 vom 20.1.2010, S. 1).