KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 28.06.1999
KOM(1999)315 endg.

99/0134 (COD)

Vorschlag für eine

RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

(kodifizierte Fassung)

(von der Kommission vorgelegt)

BEGRÜNDUNG

1. Im Zusammenhang mit dem „Europa der Bürger" mißt die Kommission der Vereinfachung und Klarheit des Gemeinschaftsrechts große Bedeutung bei, um dieses dem Bürger zugänglich und verständlich zu machen, indem es ihm neue Möglichkeiten bietet und spezifische Rechte zuerkennt, auf die er sich berufen kann.

   Aber dieses Ziel kann nicht erreicht werden, solange es eine zu große Zahl von Vorschriften gibt, die, da sie mehrere Male und in wesentlichen Punkten geändert wurden, zum Teil auf den ursprünglichen Rechtsakt und zum Teil auf spätere ändernde Rechtsakte verstreut sind. Um die jeweils geltenden Vorschriften ausfindig zu machen, muß eine große Zahl von Rechtsakten gesichtet und miteinander verglichen werden.

   Daher hängen Übersichtlichkeit und Transparenz des Gemeinschaftsrechts auch von der Kodifizierung einer häufig geänderten Regelung ab.

2. Die Kommission hat daher mit Beschluß vom 1. April 1987 ihre Dienststellen angewiesen, spätestens nach der zehnten Änderung eines Rechtsakts eine konstitutive oder offiziellen Kodifizierung dieses Rechtsaktes vorzunehmen. Die Kommission betont, daß es sich dabei um eine Mindestregel handelt, denn im Interesse der Klarheit und des guten Verständnisses der Rechtsvorschriften der Gemeinschaft sollten sich die Dienststellen bemühen, die Texte, für die sie verantwortlich sind, in kürzeren Abständen zu kodifizieren.

3. Die Schlußfolgerungen des Europäischen Rates von Edinburg vom Dezember 1992 bestätigen dies, indem die große Bedeutung der konstitutiven oder offiziellen Kodifizierung unterstrichen wurde, die „hinsichtlich der Frage, welches Recht zu einem bestimmten Zeitpunkt auf einen spezifischen Gegenstand anwendbar ist, Rechtssicherheit bietet".
   Bei der Kodifizierung ist das übliche Rechtsetzungsverfahren der Gemeinschaft uneingeschränkt einzuhalten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß im Rahmen einer konstitutiven oder offiziellen Kodifizierung keine materiell-inhaltliche Änderung an den zu kodifizierenden Rechtsakten vorgenommen werden darf, haben sich das Europäische Parlament, der Rat und die Kommission in einer interinstitutionellen Vereinbarung vom 20. Dezember 1994 über ein beschleunigtes Arbeitsverfahren für die rasche Annahme kodifizierter Rechtsakte geeinigt.

4. Der vorliegende, von der Generaldirektion III in Verbindung mit dem Juristischen Dienst ausgearbeitete Kodifizierungsvorschlag(1) der Richtlinien 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel; 75/318/EWG vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten; 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten; 89/342/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende Arzneimittel; 89/343/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für radioaktive Arzneimittel; 89/381/EWG des Rates vom 14. Juni 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten und zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma; 92/25/EWG des Rates vom 31. März 1992 über den Großhandelsvertrieb von Humanarzneimitteln; 92/26/EWG des Rates vom 31. März 1992 zur Einstufung bei der Abgabe von Humanarzneimitteln; 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln; 92/28/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Werbung für Humanarzneimittel und 92/73/EWG des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel nimmt eine derartige Kodifizierung vor: Die neue Richtlinie ersetzt damit die verschiedenen Richtlinien, die Gegenstand der Kodifizierung(2) sind. Der materielle Inhalt der kodifizierten Rechtsakte wird dabei vollständig beibehalten. Der Kodifizierungsvorschlag vereint somit lediglich die bestehenden Rechtsakte und nimmt nur insoweit formelle Änderungen vor, als diese durch den Kodifizierungsvorgang selbst erforderlich werden.

4a Es wird darauf hingewiesen, daß es zweckmäßig erschien, die Gelegenheit der Kodifizierung der zuvor genannten Richtlinien zu ergreifen, um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß nach der Verabschiedung der unter Punkt 4 zuletzt genannten Richtlinie die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln geschaffen wurde.

   Ferner wird darauf hingewiesen, daß der vorliegende Kodifizierungsvorschlag betreffend Humanarzneimittel parallel zu dem Kodifizierungsvorschlag der Richlinien betreffend Tierarzneimittel erarbeitet wurde.

---

(1) Im Arbeits-Legislativprogramm 1998.

(2) Anhang II Teil A des vorliegenden Vorschlags.

5. Der vorliegende Kodifikationsvorschlag wurde auf der Grundlage der Textfassungen von im Amtsblatt in allen Amtssprachen veröffentlichten Rechtsakten ausgearbeitet. Die frühere Numerierung der Artikel wurde beibehalten, um die Lektüre zu erleichtern: sie ist am Rand angegeben, während die neue Nummer über den Artikeln steht; beide Numerierungen werden einander in Anhang III der kodifizierten Richtlinie in einer Entprechungstabelle gegenübergestellt.

Vorschlag für eine

RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

---

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

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

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses[1] ,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 EG-Vertrag[2] ,

in Erwägung nachstehender Gründe:

1) Die Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel[3]; die Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten[4]; die zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten[5]; die Richtlinie 89/342/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende Arzneimittel[6]; die Richtlinie 89/343/EWG

---

1 ABl. C

2

3 ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369/65. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).

4 ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG.

5 ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG.

6 ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 14.

	des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für radioaktive Arzneimittel[1]; die Richtlinie 89/381/EWG des Rates vom 14. Juni 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten und zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma[2]; die Richtlinie 92/25/EWG des Rates vom 31. März 1992 über den Großhandelsvertrieb von Humanarzneimitteln[3]; die Richtlinie 92/26/EWG des Rates vom 31. März 1992 zur Einstufung bei der Abgabe von Humanarzneimitteln[4]; die Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln[5]; die Richtlinie 92/28/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Werbung für Humanarzneimittel[6] und die Richtlinie 92/73/EWG des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel[7] sind mehrfach in wesentlichen Punkten geändert worden. Aus Gründen der Übersicht und der Klarheit empfiehlt es sich daher, die genannten Richtlinien zu kodifizieren und zu einem einzigen Text zusammenzufassen.		
2)	Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung, des Vertriebs oder der Verwendung von Arzneimitteln müssen in erster Linie einen wirksamen Schutz der öffentlichen Gesundheit gewährleisten.	1.	89/341/EWG
3)	Dieses Ziel muß jedoch mit Mitteln erreicht werden, die die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie und den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft nicht hemmen können.	2.	65/65/EWG (angepaßt)

[1] ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 16.
[2] ABl. L 181 vom 28.6.1989, S. 44.
[3] ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 1.
[4] ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 5.
[5] ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 8.
[6] ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 13.
[7] ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 8.

4) Die Unterschiede zwischen einigen einzelstaatlichen Vorschriften, namentlich zwischen den Vorschriften über Arzneimittel — mit Ausnahme solcher Stoffe und Stoffzusammensetzungen, die Lebensmittel, Futtermittel oder Körperpflegemittel sind —, behindern den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft und wirken sich somit unmittelbar auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus.	3.	65/65/EWG (angepaßt)
5) Diese Hindernisse müssen folglich beseitigt werden; zu diesem Zweck ist eine Angleichung der einschlägigen Rechtsvorschriften erforderlich.	4.	65/65/EWG
6) Um noch bestehende Unterschiede zu verringern, müssen einerseits Regeln für die Kontrolle der Arzneimittel aufgestellt und andererseits die Aufgaben bestimmt werden, welche die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zu erfüllen haben, um sich von der Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften zu vergewissern.	2.	75/319/EWG (angepaßt)
7) Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muß hervorgehen, daß die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potentiellen Risiken.	7.	75/318/EWG (angepaßt)
8) Vorschriften und Nachweise für die Durchführung von Versuchen mit Arzneimitteln, die ein wirksames Mittel für deren Kontrolle und somit für den Schutz der öffentlichen Gesundheit sind, können den Verkehr mit Arzneimitteln erleichtern, sofern darin gemeinsame Regeln für die Durchführung der Versuche, die Form der Angaben und Unterlagen und die Prüfung der Anträge festgelegt werden.	3.	75/318/EWG (angepaßt)
9) Die Erfahrung hat gezeigt, daß jene Fälle noch genauer bestimmt werden müssen, in denen für die Genehmigung eines Arzneimittels, das im wesentlichen einem bereits zugelassenenen Arzneimittel gleicht, die Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche und ärztlichen oder klinischen Prüfungen nicht angegeben werden brauchen, wobei darauf zu achten ist, daß innovative Unternehmen nicht benachteiligt werden.	2.	87/21/EWG (angepaßt)

10) Aus Gründen des Gemeinwohls ist es nicht möglich, Versuche an Menschen oder Tieren ohne zwingende Notwendigkeit durchzuführen.	4.	87/21/EWG
11) Die Einführung gleicher Vorschriften und Nachweise durch alle Mitgliedstaaten wird es den zuständigen Behörden ermöglichen, ihre Entscheidungen an Hand einheitlich gestalteter Versuche und nach Maßgabe gemeinsamer Kriterien zu treffen, und somit dazu beitragen, unterschiedliche Beurteilungen zu vermeiden.	4.	75/318/EWG
12) Mit Ausnahme der Arzneimittel, die dem zentralisierten Gemeinschaftsgenehmigungsverfahren unterliegen, das durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln[1] festgelegt wurde, sollte eine von der zuständigen Behörde in einem Mitgliedstaat erteilte Genehmigung für ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat von den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, sofern keine schwerwiegenden Gründe die Annahme rechtfertigen, daß die Genehmigung des betreffenden Arzneimittels ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte. Im Fall von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten über die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels sollte auf Gemeinschaftsebene eine wissenschaftliche Beurteilung der Angelegenheit vorgenommen werden, die zu einer einheitlichen Entscheidung über den strittigen Punkt führt, die für die betreffenden Mitgliedstaaten bindend ist. Diese Entscheidung sollte in einem raschen Verfahren erlassen werden, das eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten sicherstellt.	4.	93/39/EWG (angepaßt)
13) Zu diesem Zweck sollte ein Ausschuß für Arzneispezialitäten eingesetzt werden, der der durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 eingesetzten Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln angeschlossen ist.	4.	75/319/EWG (angepaßt)
14) Diese Richtlinie ist ein wichtiger Schritt auf dem Wege zur Verwirklichung des freien Verkehrs mit Arzneimitteln. Aber auf Grund der insbesondere im Ausschuß für Arzneispezialitäten gesammelten Erfahrungen können sich weitere Maßnahmen als notwendig erweisen, um noch bestehende Hemmnisse für den freien Verkehr zu beseitigen.	5.	75/319/EWG (angepaßt)
15) Zum besseren Schutz der öffentlichen Gesundheit und zur Vermeidung unnötiger Doppelarbeit bei der Prüfung von Anträgen auf Genehmigung von Arzneimitteln sollten die Mitgliedstaaten systematisch Beurteilungsberichte im Hinblick auf jedes Arzneimittel erstellen, das von ihnen genehmigt wird, und diese Berichte auf Anfrage austauschen. Darüber hinaus sollte es einem Mitgliedstaat möglich sein, die Prüfung eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, das derzeit in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, im Hinblick auf die Anerkennung der Entscheidung, zu der der letztgenannte Mitgliedstaat kommt, auszusetzen.	5.	93/39/EWG

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

16) Nach der Schaffung des Binnenmarktes kann auf spezifische Kontrollen zur Gewährleistung der Qualität von aus Drittländern importierten Arzneimitteln nur verzichtet werden, wenn entsprechende Vorkehrungen durch die Gemeinschaft getroffen wurden, um sicherzustellen, daß die erforderlichen Kontrollen im Exportland durchgeführt werden.	6.	93/39/EWG
17) Es ist notwendig, besonderee Bestimmungen für immunologische, homöopathische und radioaktive Arzneimittel sowie für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder menschlichem Blutplasma zu erlassen.	8.	75/319/EWG (angepaßt)
18) Alle Vorschriften für radioaktive Arzneimittel müssen die Richtlinie 84/466/Euratom des Rates vom 3. September 1984 zur Festlegung der grundlegenden Maßnahmen für den Strahlenschutz bei ärztlichen Untersuchungen und Behandlungen[1] berücksichtigen. Ferner zu berücksichtigen sind die Bestimmungen der Richtlinie 80/836/Euratom des Rates vom 15. Juli 1980 zur Änderung der Richtlinien, mit denen die Grundnormen für den Gesundheitsschutz der Bevölkerung und der Arbeitskräfte gegen die Gefahren ionisierender Strahlungen festgelegt wurden[2], die darauf abzielt zu verhüten, daß Arbeitskräfte oder Patienten übermäßigen oder unnötig hohen ionisierenden Strahlungen ausgesetzt sind, und insbesondere deren Artikel 5 Buchstabe c), demzufolge die vorherige Genehmigung für den Zusatz radioaktiver Stoffe bei der Produktion und Herstellung von Arzneimitteln sowie für die Einfuhr solcher Arzneimittel erforderlich ist.	7.	89/343/EWG (angepaßt)
19) Die Gemeinschaft unterstützt uneingeschränkt die Bemühungen des Europarates zur Förderung der freiwilligen, unentgeltlichen Blut- und Blutplasmaspende, um die Selbstversorgung der gesamten Gemeinschaft mit aus Blut bestehenden Erzeugnissen zu verwirklichen und die Einhaltung ehtischer Grundsätze beim Handel mit therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs zu gewährleisten.	5.	89/381/EWG
20) Die Vorschriften für die Gewährleistung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der aus menschlichem Blut oder Blutplasma bestehenden Arzneimittel müssen gleichermaßen auf staatliche und private Einrichtungen sowie auf aus Drittländern eingeführtes Blut und Blutplasma Anwendung finden.	6.	89/318/EWG
21) Angesichts der Besonderheiten der homöopathischen Arzneimittel, wie etwa ihrer sehr geringen Wirkstoffkonzentration, und der Schwierigkeit der Anwendung der herkömmlichen statistischen Methoden bei klinischen Versuchen erscheint es wünschenswert, ein besonderes vereinfachtes Registrierungsverfahren für solche homöopathischen Arzneimittel vorzusehen, die ohne therapeutische Indikation und in einer Zubereitungsform und einer Dosierung, die kein Risiko für den Patienten darstellen, in Verkehr gebracht werden.	10.	92/73/EWG (angepaßt)
22) Antroposophische Arzneimittel, die in einer offiziellen Pharmakopöe beschrieben und nach einem homöopathischen Verfahren zubereitet werden, sind hinsichtlich der Registrierung und der Genehmigung für das Inverkehrbringen homöopathischen Arzneimitteln gleichzustellen.	4.	92/72/EWG

[1] ABl. L 265 vom 5.10.1984, S. 1. Richtlinie aufgehoben mit Wirkung ab 13. Mai 2000 durch die Richtlinie 97/43/Euratom (ABl. L 180 vom 9.7.1997, S. 20).

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

23) Es besteht vor allem die Notwendigkeit, den Patienten, die homöopathische Arzneimittel verwenden, einen eindeutigen Hinweis auf deren homöopathischen Charakter und ausreichende Garantien in bezug auf deren Qualität und Unbedenklichkeit zu geben.	8.	92/73/EWG
24) Die Vorschriften betreffend Herstellung, Kontrolle und Inspektion der homöopathischen Arzneimittel müssen harmonisiert werden, um den Handel mit sicheren und hochwertigen Arzneimitteln in der gesamten Gemeinschaft sicherzustellen.	9.	92/73/EWG
25) Dagegen sollten bei einem homöopathischen Arzneimittel, das mit therapeutischem Indikationsanspruch oder in einer mit potentiellen Risiken verbundenen Darreichungsform in Verkehr gebracht wird — wobei diese Risiken mit der zu erwartenden therapeutischen Wirksamkeit ins Verhältnis zu setzen wären —, die üblichen Regeln für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln angewendet werden. Vor allem den Mitgliedstaaten mit homöopathischer Tradition muß jedoch die Möglichkeit gelassen werden, besondere Regeln zur Bewertung der Ergebnisse der Versuche zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel anzuwenden, wobei diese der Kommission mitzuteilen sind.	11.	92/73/EWG
26) Um den Verkehr mit Arzneimitteln zu erleichtern und zu verhindern, daß Kontrollen, die in einem Mitgliedstaat erfolgt sind, in einem anderen Mitgliedstaat nochmals durchgeführt werden, müssen Mindestanforderungen in bezug auf die Herstellung und die Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern sowie die Gewährung von Herstellungs- und Einfuhrerlaubnissen festgelegt werden.	6.	75/319/EWG (angepaßt)
27) Die Überwachung und Kontrolle der Herstellung von Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten muß durch Personen erfolgen, die bestimmte Mindestqualifikationen besitzen.	7.	75/319/EWG (angepaßt)
28) Bevor die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines immunologischen Arzneimittels erteilt werden kann, muß der Hersteller nachweisen, daß er fähig ist, eine dauerhafte Übereinstimmung der Chargen zu erzielen. Was die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellten Arzneimittel betrifft, muß er außerdem nachweisen, daß — soweit dies aufgrund des Standes der Technik möglich ist — keine spezifischen Viren vorhanden sind.	5. + 7.	89/342/EWG (angepaßt) 89/381/EWG (angepaßt)

29) Die Bedingungen für die Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit müssen harmonisiert werden.	3.	92/26/EWG (angepaßt)
30) Jede Person, die sich innerhalb der Gemeinschaft bewegt, darf eine angemessene Menge von Arzneimitteln mit sich führen, die sie rechtmäßig für ihren eigenen Bedarf erworben hat. Daher muß es auch für eine Person, die in einem Mitgliedstaat ansässig ist, möglich sein, sich aus einem anderen Mitgliedstaat eine angemessene Menge von Arzneimitteln für ihren persönlichen Bedarf zuschicken zu lassen.	4.	92/26/EWG (angepaßt)
31) Im übrigen ist aufgrund der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 für bestimmte Arzneimittel eine Genehmigung der Gemeinschaft für das Inverkehrbringen erforderlich. In diesem Zusammenhang muß daher für die Abgabe der Arzneimittel, deren Inverkehrbringen einer gemeinschaftlichen Genehmigung unterliegt, eine Einstufung festgelegt werden. Dies bedeutet, daß Kriterien erstellt werden müssen, auf deren Grundlage die Gemeinschaft ihre Beschlüsse faßt.	5.	92/26/EWG (angepaßt)
32) Daher müssen zunächst die grundlegenden Prinzipien harmonisiert werden, die für die Einstufung bei der Abgabe von Arzneimitteln in der Gemeinschaft oder in dem betreffenden Mitgliedstaat anwendbar sind. Man sollte sich dabei von den vom Europarat in diesem Bereich bereits festgelegten Grundsätzen sowie von den durchgeführten Harmonisierungsarbeiten im Rahmen der Vereinten Nationen im Bereich der Suchtmittel und der psychotropen Stoffe leiten lassen.	6.	92/26/EWG
33) Die Bestimmungen hinsichtlich der Einstufung bei der Abgabe von Arzneimitteln berühren nicht die Bestimmungen der einzelstaatlichen Systeme der sozialen Sicherheit über die Erstattung bzw. Bezahlung verschreibungspflichtiger Arzneimittel.	7.	92/26/EWG (angepaßt)
34) Zahlreiche Vorgänge im Rahmen des Großhandelsvertriebs von Humanarzneimitteln können sich gleichzeitig über mehrere Mitgliedstaaten erstrecken.	2.	92/25/EWG (angepaßt)
35) Das gesamte Vertriebsnetz im Arzneimittelbereich von der Herstellung bzw. der Einfuhr in die Gemeinschaft bis hin zur Abgabe an die Öffentlichkeit muß einer Kontrolle unterliegen, damit gewährleistet ist, daß Aufbewahrung, Transport und Handhabung unter angemessenen Bedingungen erfolgen. Die zur Erreichung dieses Ziels zu treffenden Maßnahmen werden beträchtlich dazu beitragen, daß mangelhafte Erzeugnisse vom Markt zurückgezogen und Fälschungen wirksam bekämpft werden können.	3.	92/25/EWG

36) Jede Person, die sich am Großhandel mit Arzneimitteln beteiligt, bedarf einer Sondergenehmigung. Von dieser Genehmigung sind jedoch diejenigen Apotheker und Personen freizustellen, die befugt sind, Arzneimittel an die Öffentlichkeit abzugeben und die nur diese Tätigkeit ausüben. Um die Kontrolle des gesamten Arzneimittelvertriebs zu gewährleisten, müssen jedoch Apotheker und die zur Abgabe an die Öffentlichkeit befugten Personen Verzeichnisse führen, aus denen die Eingänge hervorgehen.	4.	92/25/EWG (angepaßt)
37) Die Genehmigung ist von bestimmten wesentlichen Voraussetzungen abhängig, deren Einhaltung von dem betreffenden Mitgliedstaat zu überprüfen ist. Jeder Mitgliedstaat muß die von den anderen Mitgliedstaaten gewährten Genehmigungen anerkennen.	5.	92/25/EWG
38) Einige Mitgliedstaaten erlegen Großhändlern, die Apotheker und zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugte Personen mit Arzneimitteln beliefern, bestimmte gemeinwirtschaftliche Verpflichtungen auf. Es muß den Mitgliedstaaten möglich sein, diese Verpflichtungen den in ihrem Gebiet niedergelassenen Großhändlern aufzuerlegen. Sie müssen die Möglichkeit haben, diese Verpflichtungen auch den Großhändlern der anderen Mitgliedstaaten aufzuerlegen, sofern sie diesen keine strengeren Verpflichtungen als den eigenen Großhändlern vorschreiben und die Verpflichtungen aus Gründen des Schutzes der Volksgesundheit als gerechtfertigt gelten können und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.	6.	92/25/EWG
39) Die Modalitäten der Etikettierung und die Modalitäten, nach denen die Packungsbeilage abzufassen ist, müssen genau festgelegt werden.	2. + 3.	92/27/EWG (angepaßt)
40) Die Bestimmungen über die Unterrichtung der Patienten müssen ein hohes Verbraucherschutzniveau gewährleisten, so daß die Arzneimittel auf der Grundlage vollständiger und verständlicher Informationen ordnungsgemäß angewandt werden können.	5.	92/27/EWG (angepaßt)
41) Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, deren Etikettierung und Packungsbeilage dieser Richtlinie entspricht, darf aus Gründen, die mit der Etikettierung oder der Packungsbeilage zusammenhängen, weder untersagt noch verhindert werden.	6.	92/27/EWG
42) Die Anwendung der aufgrund der Richtlinie 84/450/EWG des Rates vom 10. September 1984 über irreführende und vergleichende Werbung[1] getroffenen Maßnahmen darf durch die vorliegende Richtlinie nicht berührt werden.	1.	92/28/EWG (angepaßt)

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

43) Ferner haben alle Mitgliedstaaten spezifische Maßnahmen auf dem Gebiet der Arzneimittelwerbung ergriffen. Diese Maßnahmen sind unterschiedlich, und diese Unterschiede wirken sich auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus, da sich eine in einem Mitgliedstaat verbreitete Werbung auch auf die übrigen Mitgliedstaaten auswirken kann.	2.	92/28/EWG (angepaßt)
44) Die Richtlinie 89/552/EWG des Rates vom 3. Oktober 1989 zur Koordinierung bestimmter Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Ausübung der Fernsehtätigkeit[1] verbietet die Fernsehwerbung für Arzneimittel, die in dem Mitgliedstaat, dessen Hoheitsgewalt der Fernsehveranstalter unterworfen ist, nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich sind. Dieser Grundsatz ist auch auf die übrigen Medien auszudehnen.	3.	92/28/EWG
45) Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel, die ohne ärztliche Verschreibung abgegeben werden können, könnte sich auf die öffentliche Gesundheit auswirken, wenn sie übertrieben und unvernünftig ist. Die Werbung muß, wenn sie erlaubt wird, bestimmten Anforderungen genügen, die festgelegt werden müssen.	4.	92/28/EWG (angepaßt)
46) Ferner ist die Abgabe von Gratismustern zum Zwecke der Verkaufsförderung zu untersagen.	5.	92/28/EWG
47) Die Arzneimittelwerbung bei Personen, die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigt sind, trägt zu deren Information bei. Diese Werbung ist jedoch strengen Voraussetzungen und einer wirksamen Kontrolle zu unterwerfen, wobei insbesondere den im Rahmen des Europarats durchgeführten Arbeiten Rechnung zu tragen ist.	6.	92/28/EWG
48) Die Arzneimittelwerbung muß angemessen und wirksam kontrolliert werden. Die entsprechenden Kontrollmechanismen sollten in Anlehnung an die Richtlinie 84/450/EWG ausgewählt werden.	11.	92/28/EWG
49) Die Arzneimittelvertreter spielen bei der Verkaufsförderung von Arzneimitteln eine wichtige Rolle. Deshalb müssen ihnen bestimmte Verpflichtungen auferlegt werden, insbesondere jene, der aufgesuchten Person eine Zusammenfassung der Produkteigenschaften auszuhändigen.	7.	92/28/EWG
50) Die zur Verschreibung von Arzneimitteln berechtigten Personen müssen ihre Aufgabe absolut objektiv erfüllen können, ohne direkten oder indirekten finanziellen Anreizen ausgesetzt zu sein.	8.	92/28/EWG (angepaßt)
51) Gratismuster von Arzneimitteln sollten unter Einhaltung bestimmter einschränkender Bedingungen an die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigten Personen abgegeben werden können, damit sich diese mit neuen Arzneimitteln vertraut machen und Erfahrungen bei deren Anwendung sammeln können.	9.	92/28/EWG

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

52) Die zur Verschreibung oder Abgabe von Arzneimitteln berechtigten Personen müssen zwar über eine neutrale und objektive Informationsquelle über die auf dem Markt angebotenen Arzneimittel verfügen, es obliegt jedoch den Mitgliedstaaten, die dafür geeigneten Maßnahmen unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen besonderen Lage zu treffen.	10.	92/28/EWG
53) Jedes Unternehmen, das Arzneimittel herstellt oder einführt, sollte ein System schaffen, das gewährleistet, daß jede Arzneimittelinformation den für dieses Mittel genehmigten Anwendungsbedingungen entspricht.	12.	92/28/EWG
54) Eine Regelung und Verbesserung der Zusammenarbeit und des Informationsaustausches zwischen den Mitgliedstaaten im Hinblick auf die Überwachung von Arzneimitteln ist wünschenswert, insbesondere die Überwachung der Nebenwirkungen unter normalen Anwendungsbedingungen im Rahmen der nationalen Arzneimittel-Überwachungssysteme.	7.	93/39/EWG (angepaßt)
55) Die Kommission sollte ermächtigt werden, die gebotenen Änderungen im Anhang I zu erlassen, um ihn an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.	8. + 6. + 6. + 8.	75/318/EWG (angepaßt) 89/342/EWG (angepaßt) 89/343/EWG (angepaßt) 89/381/EWG (angepaßt)
56) Die Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der in Anhang II Teil B aufgeführten Richtlinien und deren Umsetzungsfristen dürfen durch diese Richtlinie nicht berührt werden —		

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

TITEL I
BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Artikel 1

Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet:

65/65/EWG
Art. 1 Nr. 1 bis 3
(angepaßt)

1. Arzneispezialitäten:

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

2. Arzneimittel:

   Alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bezeichnet werden;

   Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Funktionen angewandt zu werden, gelten ebenfalls als Arzneimittel.

3. Stoffe:

   Alle Stoffe jeglicher Herkunft, und zwar

   — menschlicher Herkunft, wie z. B.:

     menschliches Blut und daraus gewonnene Erzeugnisse;

   — tierischer Herkunft, wie z. B.:

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

   — pflanzlicher Herkunft, wie z. B.:

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

     chemischer Herkunft, wie z. B.:

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

4. Immunologisches Arzneimittel:

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

89/342/EWG Art. 1 Abs. 1 (angepaßt)

a) Impfstoffe, Toxine und Seren, die insbesondere abdecken

89/342/EWG Art. 1 Abs. 2 zweiter Gedankenstrich + 75/319/EWG Anhang

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

ii) Wirkstoffe, die verwendet werden, um den Immunitätszustand zu diagnostizieren, und die insbesondere folgende Stoffe umfassen: Tuberkulin sowie PPD-Tuberkulin, die für den Schicktest und den Dicktest verwendeten Toxine sowie Brucellin;

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

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

89/342/EWG Art. 1 Abs. 2 erster Gedankenstrich (angepaßt)

5. Homöopathisches Arzneimittel:

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

Ein homöopathisches Arzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten.

92/73/EWG Art. 1 (angepaßt)

6. Radioaktives Arzneimittel:

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

89/343/EWG Art. 1 Abs. 2 (angepaßt)

7. Radionuklidengenerator:

Jedes System mit einem festen Mutterradionuklid, auf dessen Grundlage ein Tochterradionuklid erzeugt wird, das durch Elution oder ein anderes Verfahren herausgelöst und in einem radioaktiven Arzneimittel verwendet wird,

8. Radionuklidenkit:

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

9. Radionuklidenvorstufe:

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

10. Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma:

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

89/381/EWG
Art. 1 Abs. 1
(angepaßt)

11. Nebenwirkung:

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

12. Schwerwiegende Nebenwirkung:

    Eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu einer körperlichen Behinderung oder Beeinträchtigung bestimmter Fähigkeiten führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht.

13. Unerwartete Nebenwirkung:

    Eine Nebenwirkung, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht erwähnt wird.

14. Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung:

    Eine Nebenwirkung, die sowohl unerwartet als auch schwerwiegend ist.

75/319/EWG
Art. 29b
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 3)

15. Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln:

    Jede Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit; diese Tätigkeiten werden über Hersteller oder deren Kommissionäre, Importeure oder sonstige Großhändler oder aber über Apotheker und Personen abgewickelt, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind.

16. Gemeinwirtschaftliche Verpflichtung:

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

92/25/EWG
Art. 1 Abs. 2
(angepaßt)

17. Ärztliche Verschreibung:

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

92/26/EWG
Art. 1 Abs. 2
zweiter Satz
(angepaßt)

18. Name des Arzneimittels: Die Bezeichnung des Arzneimittels, die entweder eine Phantasiebezeichnung oder eine gebräuchliche oder eine wissenschaftliche Bezeichnung in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des Herstellers sein kann; die Phantasiebezeichnung darf nicht zu Verwechslungen mit der gebräuchlichen Bezeichnung führen.	92/27/EWG Art. 1 Abs. 2 (angepaßt)
19. Gebräuchliche Bezeichnung: Die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene international gebräuchliche Bezeichnung bzw. — in Ermangelung dessen — die übliche gebräuchliche Bezeichnung.	
20. Stärke des Arzneimittels: Je nach Verabreichungsform der Wirkstoffanteil pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit.	(angepaßt)
21. Primärverpackung: Das Behältnis oder jede andere Form der Arzneimittelverpackung, die unmittelbar mit dem Arzneimittel in Berührung kommt.	
22. Äußere Umhüllung: Die Verpackung, in der die Primärverpackung enthalten ist.	
23. Etikettierung: Auf der äußeren Umhüllung oder der Primärverpackung angebrachte Hinweise.	
24. Packungsbeilage: Der dem Arzneimittel beigefügte Beipackzettel für den Verbraucher.	
25. Agentur: Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, eingesetzt durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.	75/319/EWG Art. 8 Abs. 1 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)
26. Gefahr für die öffentliche Gesundheit: Jede Gefahr bezogen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels.	75/319/EWG Art. 10 Abs. 1 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

TITEL II
ANWENDUNGSGEBIET

Artikel 2

Die Bestimmungen dieser Richtlinie gelten für Humanarzneimittel, die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen.	65/65/EWG Art. 2 Abs. 1 (geändert durch 89/341/EWG Art. 1 Nr. 3) (angepaßt)

Artikel 3

Diese Richtlinie gilt nicht für:	65/65/EWG Art. 1 Nr. 4 bis 5 und Art. 2 Abs. 3 erster Gedankenstrich (geändert durch 89/341/EWG Art. 1 Nr. 2 und 3) (angepaßt)
1. Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet werden (sog. *formula magistralis*);	
2. In der Apotheke nach Vorschrift einer Pharmakopöe zubereitete Arzneimittel, die für die unmittelbare Abgabe an die Patienten bestimmt sind, die Kunden dieser Apotheke sind (sog. *formula officialis*);	
3. Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind;	65/65/EWG Art. 2 Abs. 3 zweiter und dritter Gedankenstrich (geändert durch 89/341/EWG Art. 1 Nr. 3) (angepaßt)
4. Zwischenprodukte, die für eine weitere Verarbeitung durch einen autorisierten Hersteller bestimmt sind;	
5. Radioaktive Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen, mit Ausnahme von Radionukliden in Form geschlossener Quellen;	89/343/EWG Art. 1 Abs. 1 (angepaßt)
6. Vollblut, Plasma und Blutzellen menschlichen Ursprungs.	89/381/EWG Art. 1 Abs. 2

Artikel 4

(1) Mit dieser Richtlinie wird nicht von den Gemeinschaftsbestimmungen für den Strahlenschutz von Personen, die ärztlichen Untersuchungen oder Behandlungen unterworfen sind, oder von den Gemeinschaftsbestimmungen hinsichtlich der Grundnormen für den Gesundheitsschutz der Bevölkerung und der Arbeitskräfte gegen die Gefahren ionisierender Strahlungen abgewichen.	89/343/EWG Art. 1 Abs. 3

(2)

(2) Diese Richtlinie berührt nicht den Beschluß 86/346/EWG des Rates.[1]

89/381/EWG Art. 1 Abs. 3 (angepaßt)

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

65/65/EWG Art. 3 Abs. 2 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 1)

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

65/65/EWG Art. 6 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 5) (angepaßt)

Artikel 5

Ein Mitgliedstaat kann gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie ausnehmen, die auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert werden und die nach den Angaben eines zugelassenen praktizierenden Arztes hergestellt werden und zur Verabreichung an dessen eigene Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind.

65/65/EWG Art. 2 Abs. 4 (geändert durch 89/341/EWG Art. 1 Nr. 3) (angepaßt)

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

TITEL III
INVERKERKEHRBRINGEN

Kapitel I
Genehmingung für das Inverkehrbringen

Artikel 6

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

65/65/EWG Art. 3 Abs. 1 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)

Artikel 7

Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für ein radioaktives Arzneimittel dann nicht erforderlich, wenn es zur Zeit des Verbrauchs durch eine Person oder eine Institution, die in Übereinstimmung mit nationalem Recht zur Verwendung solcher Arzneimittel befugt ist, nach den Anweisungen des Herstellers in einer zugelassenen Einrichtung des Gesundheitswesens ausschließlich auf der Grundlage genehmigter Radionuklidengeneratoren, Radionuklidenkits oder Vorstufen von Radionukliden zubereitet wird.

89/343/EWG Art. 2 zweiter Satz (angepaßt)

Artikel 8

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

65/65/EWG Art. 4 Abs. 1 (angepaßt)

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

65/65/EWG Art. 4 Abs. 2 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 2) (angepaßt)

(3) Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen nach Maßgabe von Anhang I beizufügen:	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 1 bis 5 (geändert durch 89/341/EWG, Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)
a) Name oder Firma und Anschrift des Antragstellers und gegebenenfalls des Herstellers;	
b) Name des Arzneimittels;	+
c) Zusammensetzung nach Art und Menge aller Bestandteile des Arzneimittels in gebräuchlichen Bezeichnungen ohne Verwendung chemischer Summenformeln und mit der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Bezeichnung, falls eine solche besteht;	75/318/EWG Art. 1 Unterabs. 1 (angepaßt)
d) Angaben über die Herstellungsweise;	
e) Heilanzeigen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;	
f) Dosierung, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und mutmaßliche Dauer der Haltbarkeit;	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 6 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 3)
g) sofern zutreffend, Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produkts, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe etwaiger potentieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt;	
h) Beschreibung der vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden (qualitative und quantitative Analyse der Bestandteile und des Fertigerzeugnisses, Sonderproben, z. B. Prüfung auf Keim- und Pyrogenfreiheit, Untersuchungen des Gehalts an Schwermetallen, Haltbarkeitsproben, biologische Untersuchungen, Prüfung der Toxizität und Kontrolle der Zwischenprodukte;	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 7 (geändert durch 75/319/EWG Art. 35) (angepaßt)
i) Ergebnisse von Versuchen: — physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art, — toxikologischer und pharmakologischer Art, — klinischer Art;	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 8.1 (geändert durch 87/21/EWG Art. 1 Nr. 1)

j) Eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nach Artikel 11, ein oder mehrere Muster oder Verkaufsmodelle des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage.	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 9 (geändert durch 83/570/EWG Art. 1 Nr. 1 Buchstabe c) und 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)
k) Ein Nachweis darüber, daß der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Arzneimittel besitzt;	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 10 (geändert durch 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1)
l) Eine Kopie jeder Genehmigung für das betreffende Arzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat oder in einem Drittland, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag auf Genehmigung nach dieser Richtlinie geprüft wird; Kopien der vom Antragsteller gemäß Artikel 11 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 21 genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Kopien der gemäß Artikel 59 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 61 genehmigten Packungsbeilage; Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Genehmigung, ob in der Gemeinschaft oder in einem Drittland, und die Gründe für diese Entscheidung. Diese Angaben sind in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen.	65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 11 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 3) (angepaßt)

Artikel 9

Zusätzlich zu den Anforderungen nach den Artikeln 8 und 10 Absatz 1 hat ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Radionuklidengenerators auch die nachstehenden Angaben und Unterlagen zu enthalten: — eine allgemeine Beschreibung des Systems sowie eine detaillierte Beschreibung der Bestandteile des Systems, die die Zusammensetzung oder Qualität der Tochternuklidzubereitung beeinflussen können, — qualitative und quantitative Besonderheiten des Eluats oder Sublimats.	89/343/EWG Art. 3 (angepaßt)

Artikel 10

(1) Abweichend von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) und unbeschadet des Rechtsschutzes des gewerblichen und kommerziellen Eigentums gilt jedoch folgendes:

65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 8 (geändert durch 87/21/EWG Art. 1 Nr. 1 und 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)

a) Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche oder die Ergebnisse der klinischen Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann:

   i) daß das Arzneimittel im wesentlichen einem Arzneimittel gleicht, das in dem Land, in dem der Antrag gestellt wird, bereits zugelassen ist und daß der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Orginalarzneimittels seine Zustimmung erteilt hat, daß die mit dem Zulassungsantrag des Orginalarzneimittels vorgelegten toxikologischen, pharmakologischen sowie klinischen Unterlagen zur Prüfung des gestellten Antrags herangezogen werden;

   ii) daß der Bestandteil oder die Bestandteile des Arzneimittels allgemein medizinisch verwendet werden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen, mit detaillierten bibliographischen Unterlagen;

   iii) daß das Arzneimittel im wesentlichen einem Arzneimittel gleicht, das seit mindestens sechs Jahren in der Gemeinschaft nach den Gemeinschaftsvorschriften zugelassen und in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag gestellt wird, in Verkehr gebracht ist; dieser Zeitraum wird auf zehn Jahre verlängert, wenn es sich um ein technologisch hochwertiges Arzneimittel handelt, das mittels des Verfahrens nach Artikel 2 Absatz 5 der Richtlinie 87/22/EWG des Rates[1] genehmigt wurde; ferner kann ein Mitgliedstaat diese Frist durch eine einheitliche, alle in seinem Gebiet auf dem Markt befindlichen Arzneimittel erfassende Entscheidung auf zehn Jahre verlängern, wenn dies seiner Ansicht nach im Interesse der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist. Die Mitgliedstaaten können davon absehen, den genannten Zeitraum von sechs Jahren über den Zeitpunkt hinaus zu verlängern, zu dem ein Patent zum Schutz des ursprünglichen Arzneimittels abläuft.

   Ist jedoch das Arzneimittel zu einem anderen therapeutischen Zweck bestimmt oder muß es auf anderem Wege oder in anderer Dosis als die übrigen bereits im Handel befindlichen Arzneimittel verabreicht werden, so sind die entsprechenden Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche und/oder der klinischen Prüfungen vorzulegen.

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

b) Bei einem neuen Arzneimittel, das aus bekannten Bestandteilen besteht, welche bisher zu therapeutischen Zwecken noch nicht miteinander in Verbindung gebracht worden sind, sind die Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche sowie der ärztlichen oder klinischen Prüfungen der Verbindung vorzulegen; Unterlagen über jeden einzelnen Bestandteil müssen nicht vorgelegt werden.

65/65/EWG Art. 4 Abs. 3 Nr. 8.2 (geändert durch 87/21/EWG Art. 1 Nr. 1 und 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1 (angepaßt)

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

75/318/EWG Art. 1 Unterabs. 2 (angepaßt)

Artikel 11

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthält folgende Angaben:

65/65/EWG Art. 4a Nr. 1 bis 5.4 (geändert durch 83/570/EWG Art. 1 Nr. 2 und 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)

1. Name des Arzneimittels;

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und Bestandteilen der Arzneiträgerstoffe, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist; die üblichen gebräuchlichen Bezeichnungen oder die chemischen Bezeichnungen werden verwendet;

3. Darreichungsform;

4. Pharmakologische Eigenschaften und, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung zweckdienlich sind, Angaben über die Pharmakokinetik;

5. Klinische Angaben:

   5.1. Anwendungsgebiete,
   5.2. Gegenanzeigen,
   5.3. Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere),
   5.4. Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und bei immunologischen Arzneimitteln alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die von Personen, die mit immunologischen Arzneimitteln zu tun haben, und von Personen, die diese Arzneimittel Patienten verabreichen, zu treffen sind, sowie alle gegebenenfalls von dem Patienten zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen.

89/342/EWG Art. 3 (angepaßt)

   5.5. Verwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit,
   5.6. Medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen,
   5.7. Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und — soweit erforderlich — bei Kindern,
   5.8. Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel),
   5.9. Besondere Warnungen,
   5.10. Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen;

65/65/EWG Art. 4a Nr. 1 bis 5.4 (geändert durch 83/570/EWG Art. 1 Nr. 2 und 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)

6. Pharmazeutische Angaben: 6.1. Inkompatibilitäten, 6.2. Dauer der Haltbarkeit, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung der Primärverpackung, 6.3. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, 6.4. Inhalt der Primärverpackung;	65/65/EWG Art. 4a Nr. 1 bis 6.4 (geändert durch 83/570/EWG Art. 1 Nr. 2 und 89/341/EWG Art. 1 Nr. 1) (angepaßt)
6.5. Gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder den davon stammenden Abfallmaterialien;	65/65/EWG Art. 4a Nr. 6.6 (geändert durch 89/341/EWG Art. 1 Nr. 4)
7. Name oder Firma und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.	65/65/EWG Art. 4a Nr. 6.5 (geändert durch 83/570/EWG Art. 1 Nr. 2 (angepaßt)
8. Für radioaktive Arzneimittel alle zusätzlichen Einzelheiten der internen Strahlungsdosimetrie.	89/343/EWG Art. 4 (angepaßt)
9. Für radioaktive Arzneimittel zusätzliche detaillierte Anweisungen für die extemporane Zubereitung und die Qualitätskontrolle für diese Zubereitung und gegebenenfalls Höchstlagerzeit, während der eine Zwischenzubereitung wie ein Eluat oder das gebrauchsfertige radioaktive Arzneimittel seinen vorgesehenen Spezifikationen entspricht.	

Artikel 12

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben h) und i) und Artikel 10 Absatz 1 aufgeführten Angaben und Unterlagen von Sachverständigen mit der erforderlichen fachlichen oder beruflichen Eignung erstellt werden, bevor sie den zuständigen Behörden vorgelegt werden. Diese Angaben und Unterlagen sind von den Sachverständigen zu unterzeichnen.

75/319/EWG Art. 1 (angepaßt)

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

75/319/EWG Art. 2 (angepaßt)

a) die in ihr Fachgebiet fallenden Arbeiten durchzuführen (Analyse, Pharmakologie und ähnliche angewandte Wissenschaften, klinische Untersuchungen) und die erzielten (qualitativen und quantitativen) Ergebnisse objektiv zu beschreiben;

b) die Feststellungen, die sie gemäß Anhang I gemacht haben, zu beschreiben und folgendes anzugeben:

   — der Analytiker: ob das Arzneimittel mit der angegebenen Zusammensetzung übereinstimmt, wobei er hierzu alle Nachweise über die vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden vorzulegen hat;

   — der Pharmakologe oder Spezialist auf einem ähnlichen experimentellen Fachgebiet: welche Toxizität das Arzneimittel hat und welche pharmakologischen Eigenschaften festgestellt wurden;

   — der Kliniker: ob er an den mit dem Arzneimittel behandelten Personen die Wirksamkeit hat feststellen können, die den Heilanzeigen entspricht, die vom Antragsteller gemäß Artikel 8 und 10 angegeben wurden, ob das Arzneimittel gut verträglich ist, welche Dosierung er empfiehlt und welche etwaigen Gegenanzeigen und Nebenwirkungen bestehen;

c) die eventuelle Verwendung der in Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer ii) genannten bibliographischen Unterlagen nachzuweisen.

(3) Die ausführlichen Berichte der Sachverständigen sind Teil der Unterlagen, die der Antragsteller den zuständigen Behörden vorlegt.

Kapitel 2
Besondere auf homöopathische Arzneimittel anzuwendende Bestimmungen

Artikel 13

(1) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, daß die in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Arzneimittel entsprechend den Artikeln 14, 15 und 16 registriert oder genehmigt werden. Jeder Mitgliedstaat berücksichtigt in angemessener Weise die bereits von einem anderen Mitgliedstaat erteilten Registrierungen oder Genehmigungen.

92/73/EWG Art. 6 Abs. 1 und 2 (angepaßt)

(2) Ein Mitgliedstaat hat die Möglichkeit, auf ein besonderes vereinfachtes Registrierungsverfahren für homöopathische Arzneimittel im Sinne von Artikel 14 zu verzichten. Der Mitgliedstaat teilt dies der Kommission mit. Dieser Mitgliedstaat ist dann verpflichtet, in seinem Gebiet die Verwendung der von anderen Mitgliedstaaten entsprechend den Artikeln 14 und 15 registrierten Arzneimittel zu gestatten.

Artikel 14

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

92/73/EWG Art. 7 Abs. 1 und 4 (angepaßt)

— orale oder äußerliche Anwendung;

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

— Verdünnungsgrad, der die Unbedenklichkeit des Arzneimittels garantiert. Vor allem darf das Arzneimittel weder mehr als einen Teil pro Zehntausend der Urtinktur enthalten noch mehr als ein Hundertstel der gegebenenfalls in der Allopathie verwendeten kleinsten Dosis derjenigen Wirkstoffe, bei deren Anwesenheit in einem allopathischen Arzneimittel letzteres verschreibungspflichtig wird.

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

(2) Die Kriterien und Verfahrensvorschriften nach Artikel 4 Absatz 4 und den Artikeln 17, 18, 22 bis 26, 112, 116 und 127 sind mit Ausnahme des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit auf das besondere vereinfachte Registrierungsverfahren für homöopathische Arzneimittel entsprechend anwendbar.

(3) Der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit ist jedoch für die entsprechend Absatz 1 dieses Artikels registrierten oder gegebenenfalls gemäß Artikel 13 Absatz 2 zugelassenen homöopathischen Arzneimittel nicht erforderlich.

92/73/EWG Art. 4 Unterabs. 2 (angepaßt)

Artikel 15

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

92/73/EWG Art. 8 (angepaßt)

— wissenschaftliche oder sonstige in einer Pharmakopöe enthaltene Bezeichnung der homöopathischen Ursubstanz(en) mit Angabe der verschiedenen zu registrierenden Anwendungsweisen, Darreichungsformen und Verdünnungen;

— Unterlagen, in denen die Gewinnung und die Kontrolle der Ursubstanz(en) beschrieben und deren homöopathischer Charakter anhand entsprechender bibliographischer Unterlagen belegt wird;

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

— Herstellungserlaubnis für die betreffenden Arzneimittel;

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

— eine oder mehrere Proben oder Muster der zu registrierenden handelsüblichen Arzneimittel;

— Angaben zur Haltbarkeit des Arzneimittels.

Artikel 16

(1) Die nicht unter Artikel 14 Absatz 1 fallenden homöopathischen Arzneimittel werden entsprechend den Artikeln 8, 10 Absatz 1 und Artikel 11 genehmigt.

92/73/EWG Art. 9 (angepaßt)

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

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

Kapitel 3
VERFAHREN ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Artikel 17

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

65/65/EWG
Art. 7
(geändert durch
93/39/EWG Art. 1 Nr. 6)
(angepaßt)

(2) Stellt ein Mitgliedstaat fest, daß ein eingereichter Antrag auf Genehmigung eines Arzneimittels bereits in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, so kann er beschließen, die ausführliche Prüfung des Antrags auszusetzen, um den Beurteilungsbericht abzuwarten, der von dem anderen Mitgliedstaat gemäß Artikel 21 Absatz 4 erstellt wird.

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

Artikel 18

Ein Mitgliedstaat, der gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe l) unterrichtet wird, daß ein anderer Mitgliedstaat ein Arzneimittel genehmigt hat, das in dem betreffenden Mitgliedstaat Gegenstand eines Antrags auf Genehmigung ist, ersucht unverzüglich die Behörden des Mitgliedstaats, die die Genehmigung erteilt haben, ihm den Beurteilungsbericht gemäß Artikel 21 Absatz 4 zuzuleiten.

65/65/EWG
Art. 7a
(geändert durch
93/39/EWG Art. 1 Nr. 7)
(angepaßt)

Innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts erkennt der betreffende Mitgliedstaat entweder die Entscheidung des ersten Mitgliedstaats und die von ihm genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels an, oder aber er wendet — sofern er der Auffassung ist, daß Anlaß zur Annahme besteht, daß die Genehmigung des Arzneimittels eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt — die in den Artikeln 29 bis 34 festgelegten Verfahren an.

Artikel 19

Bei der Prüfung des gemäß Artikel 8 und 10 Absatz 1 gestellten Antrags verfährt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaates wie folgt: | 75/319/EWG Art. 4 Buchstabe a) (angepaßt)

1. sie hat die Übereinstimmung der eingereichten Angaben und Unterlagen mit den Artikeln 8 und 10 Absatz 1 zu prüfen und festzustellen, ob die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegeben sind;

2. sie kann das Arzneimittel, seine Ausgangsstoffe und erforderlichenfalls seine Zwischenprodukte oder sonstigen Bestandteile einem staatlichen oder einem zu diesem Zweck bezeichneten Laboratorium vorlegen, und sie vergewissert sich, daß die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe h) vom Hersteller angewandten und in den Angaben und Unterlagen beschriebenen Kontrollmethoden ausreichend sind; | 75/319/EWG Art. 4 Buchstabe b) (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

3. sie kann gegebenenfalls vom Antragsteller verlangen, daß er die Angaben und Unterlagen in bezug auf Artikel 8 Absatz 3 und Artikel 10 Absatz 1 ergänzt. Macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in Artikel 17 vorgesehenen Fristen bis zur Übermittlung der benötigten zusätzlichen Angaben gehemmt. Diese Fristen werden außerdem für die Zeit gehemmt, die dem Antragsteller gegebenenfalls für mündliche oder schriftliche Erklärungen eingeräumt wird. | 75/319/EWG Art. 4 Buchstabe c) (angepaßt)

Artikel 20

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit:

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

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

75/319/EWG
Art. 5
(angepaßt)

Artikel 21

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

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

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

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

65/65/EWG
Art. 4b
(geändert durch
93/39/EWG Art. 1 Nr. 4)
(angepaßt)

Artikel 22

In Ausnahmefällen und nach Konsultation mit dem Antragsteller kann eine Genehmigung von bestimmten spezifischen Verpflichtungen abhängig gemacht werden, die folgendes vorsehen: — die Durchführung ergänzender Studien nach Erteilung der Genehmigung; — die Meldung von Nebenwirkungen des Arzneimittels. Entscheidungen in diesen Ausnahmefällen dürfen nur aus objektiven und nachprüfbaren Gründen getroffen werden und müssen mit den Bestimmungen von Teil 4 Abschnitt G des Anhangs I übereinstimmen.	65/65/EWG Art. 10 Abs. 2 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 9)

Artikel 23

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat nach Erteilung einer Genehmigung bezüglich der Herstellungs- und Überwachungsmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d) und h) den Stand von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen und die notwendigen Änderungen vorzunehmen, um die Herstellung und Überwachung des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen. Diese Änderungen unterliegen der Zustimmung seitens der zuständigen Behörde des betroffenen Mitgliedstaats.	65/65/EWG Art. 9a (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 8) (angepaßt)

Artikel 24

Die Genehmigung ist fünf Jahre gültig; sie kann auf mindestens drei Monate vor ihrem Ablaufen zu stellenden Antrag des Inhabers für jeweils fünf Jahre verlängert werden; diese Verlängerung erfolgt nach einer von der zuständigen Behörde vorzunehmenden Prüfung der Unterlagen, die insbesondere eine Übersicht über den Stand der Angaben zur Pharmakovigilanz und die übrigen für die Arzneimittelüberwachung maßgebenden Informationen enthalten.	65/65/EWG Art. 10 Abs. 1 (geändert durch 93/39/EWG Art. 1 Nr. 9)

Artikel 25

Die Genehmigung läßt die zivil- und strafrechtliche Haftung des Herstellers und gegebenenfalls des Inhabers der Genehmigung unberührt.	65/65/EWG Art. 9a (angepaßt)

Artikel 26

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in den Artikeln 8 und 10 Absatz 1 aufgeführten Angaben und Unterlagen ergibt,

a) daß das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder

b) daß seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist, oder

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

Die Genehmigung wird auch dann versagt, wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen der Artikel 8 und 10 Absatz 1 entsprechen.

65/65/EWG
Art. 5
(geändert durch
89/341/EWG Art. 1 Nr. 1)
(angepaßt)

(3)

Kapitel 4
GEGENSEITIGE ANERKENNUNG DER GENEHMIGUNGEN

Artikel 27

(1) Um den Erlaß gemeinsamer Entscheidungen der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Genehmigung von Arzneimitteln auf der Grundlage wissenschaftlicher Kriterien der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu erleichtern und um dadurch den freien Verkehr von Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft zu erreichen, wird ein Ausschuß für Arzneispezialitäten, nachstehend „Ausschuß" genannt, eingesetzt. Dieser Ausschuß gehört der Agentur an.

75/319/EWG Art. 8 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

(2) Zusätzlich zu den anderen ihm durch das Gemeinschaftsrecht übertragenen Aufgaben hat der Ausschuß alle Fragen bezüglich der Erteilung, Änderung, Aussetzung oder des Widerrufs von Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu prüfen, die ihm nach dieser Richtlinie vorgelegt werden.

(3) Der Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 28

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

75/319/EWG Art. 9 Abs. 3 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

Darüber hinaus muß der Inhaber der Genehmigung bei dem Referenzmitgliedstaat, beantragen, daß dieser einen Beurteilungsbericht über das betreffende Arzneimittel erstellt oder gegebenenfalls einen bereits vorliegenden Beurteilungsbericht aktualisiert. Der betreffende Mitgliedstaat muß den Beurteilungsbericht innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Antrags erstellen bzw. aktualisieren.

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

(2) Um gemäß dem Verfahren dieses Kapitels in einem oder mehreren Mitgliedstaaten die Anerkennung einer von einem Mitgliedstaat erteilten Genehmigung zu erlangen, muß der Inhaber der Genehmigung bei den zuständigen Behörden der betreffenden Mitgliedstaaten einen Antrag zusammen mit den Angaben und Unterlagen nach den Artikeln 8, 10 Absatz 1 und Artikel 11 einreichen. Er muß bestätigen, daß dieses Dossier mit dem von dem Referenzmitgliedstaat angenommenen Dossier identisch ist, bzw. er muß etwaige Ergänzungen oder Änderungen daran kenntlich machen. Im letzteren Fall muß er versichern, daß die von ihm gemäß Artikel 11 vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels identisch mit der Zusammenfassung ist, die von dem Referenzmitgliedstaat gemäß Artikel 21 akzeptiert worden ist. Darüber hinaus muß er versichern, daß alle im Rahmen dieses Verfahrens eingereichten Dossiers identisch sind.

75/319/EWG Art. 9 Abs. 1 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

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

75/319/EWG Art. 9 Abs. 2 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

(4) Abgesehen von dem Ausnahmefall nach Artikel 29 Absatz 1 erkennt jeder Mitgliedstaat die vom Referenzmitgliedstaat erteilte Genehmigung innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Antrags und des Beurteilungsberichts an. Er unterrichtet hierüber den Referenzmitgliedstaat, die anderen vom Antrag betroffenen Mitgliedstaaten, die Agentur und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

75/319/EWG Art. 9 Abs. 4 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

Artikel 29

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

75/319/EWG Art. 10 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

(2) Alle betroffenen Mitgliedstaaten bemühen sich nach Kräften, eine Einigung über die im Hinblick auf den Antrag zu treffende Maßnahme zu erzielen. Sie geben dem Antragsteller die Möglichkeit, seine Ansicht mündlich oder schriftlich vorzutragen. Können die Mitgliedstaaten jedoch innerhalb der in Artikel 28 Absatz 4 genannten Frist keine Einigung erzielen, so unterrichten sie hiervon unverzüglich die Agentur zwecks Befassung des Ausschusses, um das Verfahren des Artikels 32 zur Anwendung zu bringen.

(3) Innerhalb der in Artikel 28 Absatz 4 genannten Frist legen die betroffenen Mitgliedstaaten dem Ausschuß eine ausführliche Aufstellung der Punkte vor, über die sie keine Einigung erzielen konnten, sowie die Gründe für ihre unterschiedliche Auffassung. Eine Kopie dieser Angaben ist dem Antragsteller auszuhändigen.

(4) Sobald er davon unterrichtet wurde, daß die Angelegenheit dem Ausschuß übergeben worden ist, übermittelt der Antragsteller dem Ausschuß unverzüglich eine Kopie der in Artikel 28 Absatz 2 genannten Angaben und Unterlagen.

Artikel 30

Werden mehrere Anträge auf Genehmigung für ein bestimmtes Arzneimittel gemäß Artikel 8, 10 Absatz 1 und Artikel 11 gestellt und haben die Mitgliedstaaten abweichende Entscheidungen bezüglich der Genehmigung des Arzneimittels bzw. der Aussetzung oder des Widerrufs getroffen, so kann jeder Mitgliedstaat, die Kommission oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Angelegenheit an den Ausschuß verweisen, um das Verfahren nach Artikel 32 zur Anwendung zu bringen.

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

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

75/319/EWG
Art. 11
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)
(angepaßt)

Artikel 31

Die Mitgliedstaaten oder die Kommission oder der Antragsteller bzw. der Inhaber einer Genehmigung können in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuß mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 32 befassen, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung bzw. über jede andere Änderung der Bedingungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen entscheiden, die für erforderlich gehalten wird, insbesondere zur Berücksichtigung der gemäß Titel IX gesammelten Informationen.

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

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

75/319/EWG
Art. 12
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)
(angepaßt)

Artikel 32

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

75/319/EWG
Art. 13
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)
(angepaßt)

In Fällen, die nach den Artikeln 30 und 31 an den Ausschuß verwiesen werden, kann diese Frist jedoch um weitere 90 Tage verlängert werden.

In dringenden Fällen kann der Ausschuß auf Vorschlag seines Vorsitzenden eine kürzere Frist anordnen.

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

(3) In den in den Artikeln 29 und 30 genannten Fällen muß der Ausschuß vor Abgabe seines Gutachtens dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit einräumen, sich schriftlich oder mündlich zu äußern.

In dem in Artikel 31 genannten Fall kann der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert werden, sich mündlich oder schriftlich zu äußern.

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

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

(4) Die Agentur unterrichtet den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich, wenn der Ausschuß zu der Auffassung kommt, daß

75/319/EWG
Art. 13
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)
(angepaßt)

— der Antrag die Kriterien für eine Genehmigung nicht erfüllt, oder

— die vom Antragsteller gemäß Artikel 11 vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden muß, oder

— die Genehmigung nur unter bestimmten Bedingungen erteilt werden kann, die als wesentlich für die sichere und wirksame Verwendung der Arzneimittel angesehen werden, einschließlich der Pharmakovigilanz, oder

— eine Genehmigung für das Inverkehrbringen ausgesetzt, geändert oder zurückgenommen werden muß.

Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt des Gutachtens kann der Inhaber der Genehmigung der Agentur schriftlich mitteilen, daß er Widerspruch einlegt. In diesem Falle legt er der Agentur innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des Gutachtens eine ausführliche Begründung für seinen Widerspruch vor. Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Widerspruchsbegründung prüft der Ausschuß, ob sein Gutachten geändert werden soll; die Schlußfolgerungen aufgrund des Widerspruchs sind dem in Absatz 5 genannten Beurteilungsbericht beizufügen.

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

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

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

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

Artikel 33

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens erstellt die Kommission unter Berücksichtigung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften einen Entwurf der Entscheidung über den Antrag. | 75/319/EWG Art. 14 Abs. 1 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)

Sieht der Entscheidungsentwurf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, so sind die in Artikel 32 Absatz 5 Buchstaben a) und b) genannten Unterlagen beizufügen.

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

Der Entscheidungsentwurf wird den Mitgliedstaaten und dem Antragsteller übermittelt.

Artikel 34

(1) Die endgültige Entscheidung über den Antrag wird nach dem Verfahren des Artikels 124 erlassen. | 75/319/EWG Art. 14 Abs. 2 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)

(2) Der mit Artikel 120 eingesetzte ständige Ausschuß paßt seine Geschäftsordnung an, um den ihm mit diesem Kapitel zugewiesenen Aufgaben Rechnung zu tragen. | 75/319/EWG Art. 14 Abs. 3 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)

Bei der Anpassung wird folgendes vorgesehen:

— Mit Ausnahme der Fälle gemäß Artikel 33 Absatz 3 ergeht die Stellungnahme des Ständigen Ausschusses im Wege des schriftlichen Verfahrens;

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

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

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

Die Kommission erläßt die erforderlichen Durchführungsbestimmungen zu diesem Absatz nach dem Verfahren des Artikels 122.

(3) Die Entscheidung gemäß Absatz 1 ist an die von der Angelegenheit betroffenen Mitgliedstaaten und an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu richten. Die Mitgliedstaaten müssen innerhalb von 30 Tagen nach Benachrichtigung die Genehmigung entweder erteilen oder zurücknehmen oder alle Änderungen an den Bedingungen einer Genehmigung vornehmen, die erforderlich sind, um der Entscheidung zu entsprechen. Sie setzen die Kommission und die Agentur hiervon in Kenntnis. | 75/319/EWG Art. 14 Abs. 4 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

Artikel 35

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

75/319/EWG Art. 15 (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

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

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

Diese Vorkehrungen werden von der Kommission in Form einer Durchführungsverordnung nach dem Verfahren des Artikels 122 getroffen.

(2) Die in den Artikeln 32, 33 und 34 festgelegten Verfahren gelten entsprechend für die Änderungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Artikel 36

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

75/319/EWG Art. 15a (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 1) (angepaßt)

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

Artikel 37

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

75/319/EWG
Art. 15b
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)

Artikel 38

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

75/319/EWG
Art. 15c
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)

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

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

Artikel 39

Die Bestimmungen der Artikel 27 bis 34 finden keine Anwendung auf homöopathische Arzneimittel nach Artikel 16 Absatz 2.

75/319/EWG
Art. 14 Abs. 5
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 1)
(angepaßt)

TITEL IV
HERSTELLUNG UND IMPORT

Artikel 40

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

75/319/EWG
Art. 16 Abs. 1
(geändert durch
89/341/EWG Art. 3 Nr. 3)
(angepaßt)

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

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

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

75/319/EWG
Art. 16 Abs. 2 und 3
(angepaßt)

Artikel 41

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

75/319/EWG
Art. 17
(angepaßt)

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

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

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

Der Antragsteller muß in seinem Antrag nachweisen, daß er diesen Anforderungen genügt.

Artikel 42

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

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

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

75/319/EWG Art. 18 (angepaßt)

Artikel 43

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

75/319/EWG Art. 20 Abs. 1

Artikel 44

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

75/319/EWG Art. 20 Abs. 2

Artikel 45

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

75/319/EWG Art. 20 Abs. 3 (angepaßt)

Artikel 46

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis ist verpflichtet, zumindest:	75/319/EWG Art. 19 Buchstaben a) bis e) (angepaßt)
a) über das Personal zu verfügen, das den in dem betreffenden Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen bezüglich der Herstellung und Kontrollen entspricht;	
b) die Arzneimittel, für die eine Erlaubnis erteilt worden ist, nur nach Maßgabe der Rechtsvorschriften der betreffenden Mitgliedstaaten abzugeben;	
c) der zuständigen Behörde im voraus alle beabsichtigten Änderungen einer der Angaben nach Artikel 41 mitzuteilen; bei einer unvorhergesehenen Ersetzung der in Artikel 48 genannten sachkundigen Person werden die zuständigen Behörden jedoch unverzüglich unterrichtet;	
d) seine Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats zugänglich zu machen;	
e) der in Artikel 48 genannten sachkundigen Person die Erfüllung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen;	
f) die im Gemeinschaftsrecht festgelegten Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraktiken für Arzneimittel einzuhalten.	75/319/EWG Art. 19 Buchstabe f) (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 4)

Artikel 47

Die in Artikel 46 Buchstabe f) genannten Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraktiken für Arzneimittel werden nach dem Artikel 122 genannten Verfahren in Form einer an die Mitgliedstaaten gerichteten Richtlinie erlassen.	75/319/EWG Art. 19a (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 5)
Die Kommission veröffentlicht ausführliche Leitlinien, die im Einklang mit den genannten Grundsätzen stehen; diese werden überarbeitet, wenn sich dies aufgrund des technischen und wissenschaftlichen Fortschritts als erforderlich erweist.	(angepaßt)

Artikel 48

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Herstellungserlaubnis ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person verfügt, welche die Voraussetzungen nach Artikel 49 erfüllt und insbesondere für die in Artikel 51 genannten Tätigkeiten verantwortlich ist. | 75/319/EWG Art. 21

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

Artikel 49

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß die in Artikel 48 genannte sachkundige Person die in den Absätzen 2 und 3 genannten Mindestqualifikationen besitzt: | 75/319/EWG Art. 23 (angepaßt)

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

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

Bestehen in einem Mitgliedstaat zwei akademische oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannte Ausbildungsgänge, von denen sich der eine über vier, der andere über drei Jahre erstreckt, so ist davon auszugehen, daß das Diplom, das Zeugnis oder der sonstige Nachweis über den akademischen oder als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von drei Jahren Dauer die Anforderung an die Dauer nach Unterabsatz 2 erfüllt, sofern die Diplome, Zeugnisse oder sonstigen Nachweise über die beiden Ausbildungsgänge von diesem Staat als gleichwertig anerkannt werden.

Der Ausbildungsgang umfaßt theoretischen und praktischen Unterricht in wenigstens folgenden Grundfächern: 75/319/EWG Art. 23 (angepaßt)

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

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

Falls bei bestimmten Diplomen, Zeugnissen oder sonstigen Nachweisen nach Unterabsatz 1 die in diesem Absatz genannten Kriterien nicht eingehalten werden, müssen die zuständigen Stellen des Mitgliedstaats sich vergewissern, daß der Betreffende in den jeweiligen Fächern ausreichende Kenntnisse nachgewiesen hat;

(3) Die sachkundige Person muß eine mindestens zweijährige Tätigkeit in einem oder mehreren Unternehmen ausgeübt haben, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, auf dem Gebiet der qualitativen Analyse der Arzneimittel sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten.

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

Artikel 50

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

75/319/EWG Art. 24 (angepaßt)

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

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

Artikel 51

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

75/319/EWG
Art. 22 Abs. 1
Unterabs. 1 und 2
(angepaßt)

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

b) bei aus Drittländern eingeführten Erzeugnissen in dem Einfuhrmitgliedstaat jede Charge von Arzneimitteln einer vollständigen qualitativen und quantitativen Analyse, zumindest was alle Wirkstoffe angeht, sowie sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen worden ist, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

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

(2) Wenn im Fall von Arzneimitteln, die aus einem Drittland eingeführt werden, entsprechende Vereinbarungen zwischen der Gemeinschaft und dem Ausfuhrland getroffen worden sind, die gewährleisten, daß der Hersteller des Arzneimittels bei der Herstellung Vorschriften befolgt, die mindestens den von der Gemeinschaft festgelegten Vorschriften entsprechen, und daß die in Absatz 1 Buchstabe b) genannten Kontrollen im Ausfuhrland durchgeführt worden sind, so kann die sachkundige Person von der Verpflichtung zur Durchführung dieser Kontrollen befreit werden.

75/319/EWG
Art. 22 Abs. 1 Unterabs. 3
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 2)

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

75/319/EWG
Art. 22 Abs. 2
(angepaßt)

Artikel 52

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

75/319/EWG
Art. 25

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

Artikel 53

Die Bestimmungen dieses Titels finden Anwendung auf homöopathische Arzneimittel.

92/73/EWG
Art. 3
(angepaßt)

TITEL V
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Artikel 54

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

92/27/EWG Art. 2 Abs. 1 Buchstaben a) bis n) (angepaßt)

a) Name des Arzneimittels, gefolgt von der gebräuchlichen Bezeichnung, wenn das Arzneimittel nur einen einzigen Wirkstoff enthält und der Name eine Phantasiebezeichnung ist; gibt es für ein Arzneimittel mehrere pharmazeutische Formen und/oder verschiedene Stärken, so sind die pharmazeutische Form und/oder die Stärke (gegebenenfalls für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene) im Namen des Arzneimittels anzugeben;

b) qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen nach Dosierungseinheit oder je nach Form der Verabreichung für ein bestimmtes Volumen oder Gewicht unter Verwendung der gebräuchlichen Bezeichnungen;

c) pharmazeutische Form und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten;

d) ein Verzeichnis der Arzneiträgerstoffe mit bekannter Wirkungsweise, die in den nach Artikel 65 veröffentlichten Leitlinien vorgesehen sind. Bei injizierbaren Mitteln, topischen Zubereitungen oder Augentropfen sind jedoch alle Wirkstoffe anzugeben;

e) Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung;

f) besondere Warnhinweise, wonach Arzneimittel außerhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren sind;

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

h) unverschlüsseltes Verfalldatum (Monat/Jahr);

i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

j) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder der davon stammenden Abfallmaterialien;

k) Name und Anschrift des Inhabers der Genehmigungen für das Inverkehrbringen;

l) Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen;

m) Nummer der Herstellungscharge;

n) Verwendungszweck bei Arzneimitteln zur Selbstmedikation.

(4)

Artikel 55

(1) Andere als die in den Absätzen 2 und 3 genannten Primärverpackungen müssen die in den Artikeln 54 und 62 genannten Angaben aufweisen. | 92/27/EWG Art. 3 (angepaßt)

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

— Name des Arzneimittels gemäß Artikel 54 Buchstabe a),

— Name des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen,

— Verfalldatum,

— Nummer der Herstellungscharge.

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

— Name des Arzneimittels und erforderlichenfalls Dosierung sowie Verabreichungsweg,

— Art der Verabreichung,

— Verfalldatum,

— Nummer der Herstellungscharge,

— Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Einheiten.

Artikel 56

Die Angaben nach den Artikeln 54, 55 und 62 müssen gut lesbar, klar verständlich und unauslöschlich aufgeführt sein. | 92/27/EWG Art. 4 Abs. 1

Artikel 57

Abweichend von Artikel 60 können die Mitgliedstaaten fordern, daß auf bestimmte Etikettierungsmodalitäten zurückgegriffen wird, die es ermöglichen, auch Angaben über folgendes aufzunehmen: | 92/27/EWG Art. 5 Abs. 2

— Preis des Arzneimittels,

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

— Regelung der Abgabe an den Patienten gemäß Titel VI,

— Identifizierung und Echtheit des Arzneimittels.

Artikel 58

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

92/27/EWG Art. 6

Artikel 59

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

92/27/EWG Art. 7 Abs. 1 (angepaßt)

a) zur Identifizierung des Arzneimittels:

— Name des Arzneimittels, gefolgt von der gebräuchlichen Bezeichnung, wenn das Arzneimittel nur einen einzigen Wirkstoff enthält und die Bezeichnung eine Phantasiebezeichnung ist; gibt es für ein Arzneimittel mehrere pharmazeutische Formen und/oder verschiedene Stärken, so sind die pharmazeutische Form und/oder die Stärke (gegebenenfalls für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene) im Namen des Arzneimittels anzugeben,

— vollständige qualitative Zusammensetzung (Wirkstoffe und Arzneiträgerstoff) sowie quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen unter Verwendung der gebräuchlichen Bezeichnungen für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

— pharmazeutische Form und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

— pharmazeutisch-therapeutische Kategorie oder Wirkungsweise in einer für den Patienten leicht verständlichen Form,

— Name und Anschrift der zum Inverkehrbringen berechtigten Person und des Herstellers;

b) die Heilanzeigen;

c) eine Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen: 92/27/EWG Art. 7 Abs. 1 (angepaßt)

— Gegenanzeigen,

— entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung,

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

— besondere Warnhinweise.

In dieser Aufzählung

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

— sind gegebenenfalls die möglichen Auswirkungen der Behandlung auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen anzugeben,

— sind die Arzneiträgerstoffe anzugeben, deren Kenntnis für eine wirksame und gefahrlose Verwendung des Arzneimittels entsprechend den nach Artikel 65 veröffentlichten Leitlinien wichtig ist;

d) für eine ordnungsgemäße Verwendung erforderliche übliche Anweisungen, insbesondere:

— Dosierung,

— Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung,

— Häufigkeit der Verabreichung, erforderlichenfalls mit Angabe des genauen Zeitpunkts, zu dem das Arzneimittel verabreicht werden kann oder muß,

sowie gegebenenfalls je nach Art des Erzeugnisses:

— Dauer der Behandlung, falls diese begrenzt werden muß,

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

— Maßnahmen für den Fall, daß die Verabreichung einer oder mehrerer Dosen unterlassen wurde,

— gegebenenfalls Hinweis auf die Gefahr, daß das Absetzen des Arzneimittels Entzugserscheinungen auslösen kann;

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

f) Verweis auf das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum sowie

— Warnung vor Überschreitung dieses Datums,

— gegebenenfalls Hinweis auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

— gegebenenfalls Warnung vor bestimmten sichtbaren Anzeichen dafür, daß ein Medikament nicht mehr zu verwenden ist;

g) Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage.

92/27/EWG Art. 7 Abs. 1 (angepaßt)

(2) Abweichend von Absatz 1 Buchstabe b) kann die zuständige Behörde beschließen, daß bestimmte Heilanzeigen nicht auf der Packungsbeilage angegeben werden, wenn die Verbreitung dieser Information schwerwiegende Nachteile für den Patienten zur Folge haben kann.

92/27/EWG Art. 7 Abs. 2 (angepaßt)

Artikel 60

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

92/27/EWG Art. 5 Abs. 1 und Art. 9 (angepaßt)

Artikel 61

(1) Ein oder mehrere Muster oder Modelle der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung sowie ein Entwurf der Packungsbeilage sind den für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zuständigen Behörden bei der Beantragung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorzulegen.

92/27/EWG Art. 10 Abs. 1 bis 4 (angepaßt)

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

(3) Jede geplante Änderung eines unter diesen Titel fallenden Aspekts der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die nicht mit der Aufzählung der Eigenschaften verknüpft ist, ist den für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zuständigen Behörden vorzulegen. Haben die zuständigen Behörden binnen 90 Tagen nach Vorlage des Antrags keine Einwände gegen die geplante Änderung vorgebracht, so kann der Antragsteller die Änderungen vornehmen.

(4) Die Tatsache, daß die zuständigen Behörden das Inverkehrbringen eines Arzneimittels nach Absatz 2 oder eine Änderung der Etikettierung oder der Packungsbeilage nach Absatz 3 nicht abgelehnt haben, hat keinen Einfluß auf die allgemeine Haftung des Herstellers und gegebenenfalls des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Artikel 62

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

92/27/EWG Art. 2 Abs. 2 und Art. 7 Abs. 3 (angepaßt)

Artikel 63

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

92/27/EWG Art. 4 Abs. 2 (angepaßt)

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

(2) Die Packungsbeilage ist eindeutig und für den Verwender verständlich und gut lesbar in der bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats abzufassen, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird.

92/27/EWG Art. 8

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

(3) Die zuständigen Behörden können von der Verpflichtung, daß das Etikett und die Packungsbeilage bei spezifischen Arzneimitteln bestimmte Angaben aufweisen und die Packungsbeilage in der Amtssprache bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, abgefaßt ist, entbinden, wenn das Arzneimittel nicht an den Patienten zur Selbstmedikation abgegeben werden soll.

92/27/EWG Art. 10 Abs. 5

Artikel 64

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

92/27/EWG Art. 11 Abs. 1 (angepaßt)

Artikel 65

Die Kommission legt, falls erforderlich, Leitlinien fest, die insbesondere folgendes betreffen:

92/27/EWG Art. 12 (angepaßt)

— die Formulierung bestimmter besonderer Warnhinweise für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln;

— den besonderen Informationsbedarf bei Selbstmedikation;

— die Lesbarkeit der Angaben auf der Etikettierung und auf der Packungsbeilage;

— die Methoden zur Identifizierung und zur Feststellung der Echtheit der Arzneimittel;

— das Verzeichnis der Arzneiträgerstoffe, die auf der Etikettierung von Arzneimitteln anzugeben sind, sowie die Art, in der diese Arzneiträgerstoffe aufzuführen sind.

Die Leitlinien werden in Form einer Richtlinie nach dem Verfahren des Artikels 122 erlassen.

Artikel 66

(1) Die äußere Umhüllung und das Behältnis von Arzneimitteln, die Radionuklide enthalten, sind gemäß den Bestimmungen der Internationalen Atomenergieorganisation für den sicheren Transport radioaktiver Stoffe zu kennzeichnen. Die Kennzeichnung muß ferner den Bestimmungen der Absätze 2 und 3 entsprechen. | 89/343/EWG Art. 5 (angepaßt)

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

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

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

— Chargennummer und Verfalldatum;

— internationales Zeichen für Radioaktivität;

— Name des Herstellers;

— Menge der Radioaktivität gemäß Absatz 2.

Artikel 67

Die zuständige Behörde überprüft, daß der Verpackung von radioaktiven Arzneimitteln, Radionukleidengeneratoren, Radionukleidenkits oder Vorstufen von Radionukleiden radioaktiver Arzneimittel eine detaillierte Packungsbeilage zur Information des Verwenders beiliegt. Der Text diese Packungsbeilage ist im Einklang mit Artikel 59 zu erstellen und hat alle darin genannten Angaben zu enthalten. In der Packungsbeilage sind ferner alle Vorsichtsmaßnahmen aufzuführen, die der Verwender und der Patient während der Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels zu ergreifen haben, sowie besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Transportbehälters und seines nicht verwendeten Inhalts. | 89/343/EWG Art. 6 Abs. 1 (angepaßt)

Artikel 68

Homöopathische Arzneimittel sind auf dem Etikett durch den deutlich lesbaren Hinweis auf die homöopathische Beschaffenheit zu kennzeichnen.

92/73/EWG Art. 2 Abs. 2 (angepaßt)

Artikel 69

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

92/73/EWG Art. 7 Abs. 2 und 3 (angepaßt)

— wissenschaftliche Bezeichnung der Ursubstanz bzw. Ursubstanzen und Verdünnungsgrad; dabei sind die Symbole der nach Artikel 1 Nummer 5 zugrunde gelegten Pharmakopöen zu verwenden;

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

— Art und gegebenenfalls Weg der Verabreichung;

— unverschlüsseltes Verfallsdatum (Monat, Jahr);

— pharmazeutische Form;

— Fassungsvermögen des Verkaufsmodells;

— besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, falls zutreffend;

— gegebenenfalls besonderer Warnhinweis;

— Chargennummer;

— Registriernummer;

— „Homöopathisches Arzneimittel ohne genehmigte Heilanzeigen";

— Hinweis an den Anwender: „bei während der Anwendung des Arzneimittels fortdauernden Krankheitssymptomen einen Arzt aufzusuchen".

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

— Preis des Arzneimittels;

— Voraussetzungen für die Erstattung durch die Sozialversicherungsträger.

TITEL VI
EINSTUFUNG DER ARZNEIMITTEL

Artikel 70

(1) Bei der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels machen die zuständigen Behörden genaue Angaben zur Einstufung des Arzneimittels als | 92/26/EWG Art. 2

— Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt,

— Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht nicht unterliegt.

Hierbei gelten die in Artikel 71 Absatz 1 aufgeführten Kriterien.

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

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

b) Arzneimittel auf besondere ärztliche Verschreibung;

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

Artikel 71

(1) Arzneimittel dürfen nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie | 92/26/EWG Art. 3 (angepaßt)

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

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

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

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

92/26/EWG Art. 3 (angepaßt)

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

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

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

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

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

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

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

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

(4) Eine zuständige Behörde kann mit Rücksicht auf

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

b) andere von ihr angegebene Verwendungsbedingungen

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

(5) Stuft eine zuständige Behörde ein Arzneimittel nicht in eine der in Artikel 70 Absatz 2 angegebenen Unterkategorien ein, so hat sie gleichwohl die Kriterien der Absätze 2 und 3 des vorliegenden Artikels zu berücksichtigen, um zu bestimmen, ob ein Arzneimittel in die Kategorie der Arzneimittel, die nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, einzustufen ist.

Artikel 72

Ohne ärztliche Verschreibung dürfen diejenigen Arzneimittel abgegeben werden, die den in Artikel 71 aufgeführten Kriterien nicht entsprechen. | 92/26/EWG Art. 4

Artikel 73

Die zuständigen Behörden erstellen das Verzeichnis der Arzneimittel, für deren Abgabe in ihrem Hoheitsgebiet eine ärztliche Verschreibung erforderlich ist, und geben nötigenfalls die Kategorie der Einstufung an. Dieses Verzeichnis wird von ihnen alljährlich auf den neuesten Stand gebracht. | 92/26/EWG Art. 5 Abs. 1

Artikel 74

Wenn die zuständigen Behörden die Genehmigung für das Inverkehrbringen erneuern, was alle fünf Jahre erforderlich ist, oder wenn ihnen neue Erkenntnisse mitgeteilt werden, überprüfen und ändern sie gegebenenfalls die Einstufung eines Arzneimittels unter Anwendung der Kriterien des Artikels 71. | 92/26/EWG Art. 5 Abs. 2

Artikel 75

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission und den anderen Mitgliedstaaten jedes Jahr die Änderungen mit, die sie an dem in Artikel 73 genannten Verzeichnis vorgenommen haben. | 92/26/EWG Art. 6 Abs. 2

TITEL VII
GROßHANDEL MIT MEDIKAMENTEN

Artikel 76

Unbeschadet des Artikels 6 treffen die Mitgliedstaaten alle erforderlichen Maßnahmen, damit in ihrem Gebiet nur Arzneimittel vertrieben werden, für die nach dem Gemeinschaftsrecht eine Genehmigung zum Inverkehrbringen erteilt worden ist. | 92/25/EWG Art. 2

Artikel 77

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle erforderlichen Maßnahmen, um zu gewährleisten, daß der Großhandel mit Arzneimitteln vom Besitz einer Genehmigung zur Ausübung der Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers abhängig ist, in der angegeben ist, für welchen Ort sie gültig ist. | 92/25/EWG Art. 3 (angepaßt)

(2) Der in Absatz 1 genannten Genehmigung bedarf ferner, wer zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt ist und gleichzeitig aufgrund der einzelstaatlichen Rechtsvorschriften die Tätigkeit eines Arzneimittelgroßhändlers ausüben darf.

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

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

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

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

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

Artikel 78

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, daß das Verfahren zur Prüfung des Antrags auf Erteilung einer Großhandelsgenehmigung nicht länger als 90 Tage dauert, gerechnet vom Zeitpunkt des Eingangs des Antrags bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats. | 92/25/EWG Art. 4 Abs. 1 (angepaßt)

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

Artikel 79

Um die Großhandelsgenehmigung zu erlangen, muß der Antragsteller mindestens folgenden Anforderungen genügen: | 92/25/EWG Art. 5

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

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

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

Artikel 80

Der Inhaber einer Großhandelsgenehmigung muß mindestens folgenden Anforderungen genügen: | 92/25/EWG Art. 6 (angepaßt)

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

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

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

d) er muß einen Notstandsplan bereithalten, der die wirksame Durchführung jeder Aktion zur Rücknahme eines Arzneimittels vom Markt gewährleistet, die von den zuständigen Behörden angeordnet wird bzw. in Zusammenarbeit mit dem Hersteller oder dem Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels erfolgt;

e) er muß für alle Ein- und Ausgänge Unterlagen in Form von Einkaufs-/Verkaufsrechnungen, in rechnergestützter Form oder in jeder sonstigen Form mit folgenden Mindestangaben aufbewahren: 92/25/EWG Art. 6 (angepaßt)

   — Zeitpunkt

   — Bezeichnung des Arzneimittels

   — eingegangene bzw. gelieferte Menge

   — Name und Anschrift des Lieferanten bzw. des Empfängers;

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

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

Artikel 81

Bei der Lieferung von Arzneimitteln an Apotheker und Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind, legen die Mitgliedstaaten dem Inhaber einer von einem anderen Mitgliedstaat erteilten Großhandelsgenehmigung keine strengeren Verpflichtungen — insbesondere gemeinwirtschaftliche Verpflichtungen — auf als den von ihnen selbst zur Ausübung einer entsprechenden Tätigkeit befugten Personen. 92/25/EWG Art. 7 (angepaßt)

Diese Verpflichtungen sollten darüber hinaus im Einklang mit dem EG-Vertrag durch Gründe des Schutzes der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigt sein und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.

Artikel 82

Bei allen Lieferungen von Arzneimitteln an Personen, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind, muß der zugelassene Großhändler alle Unterlagen beifügen, denen sich folgendes entnehmen läßt: 92/25/EWG Art. 8

— Zeitpunkt

— Name und pharmazeutische Form des Arzneimittels

— gelieferte Menge

— Name und Anschrift des Lieferanten und des Empfängers.

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

Artikel 83

Die Bestimmungen dieses Titels lassen die strengeren Anforderungen unberührt, die die Mitgliedstaaten an den Großhandelsvertrieb folgender Erzeugnisse stellen:	92/25/EWG Art. 9 (angepaßt)
— Narkotika oder psychotrope Stoffe in ihrem Gebiet	
— Arzneimittel aus Blut	
— immunologische Arzneimittel	
— radioaktive Arzneimittel.	

Artikel 84

Die Kommission veröffentlicht Leitlinien für gute Vertriebspraktiken. Sie konsultiert in diesem Zusammenhang den Ausschuß für Arzneispezialitäten und den durch die Entscheidung 75/320/EWG des Rates[1] eingesetzten Pharmazeutischen Ausschuß.	92/25/EWG Art. 10 (angepaßt)

Artikel 85

In Ausnahmefällen können die Mitgliedstaaten die direkte Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit, durch die Industrie und zu anderen Zwecken als der Verkaufsförderung genehmigen.	92/28/EWG Art. 3 Abs. 6 zweiter Satz (angepaßt)

(1) ABl. L 187 vom 9.6.1975, S. 23.

TITEL VIII
WERBUNG

Artikel 86

92/28/EWG
Art. 1 Abs. 3 und 4

(1) Im Sinne dieses Titels gelten als „Werbung für Arzneimittel" alle Maßnahmen zur Information, zur Marktuntersuchung und zur Schaffung von Anreizen mit dem Ziel, die Verschreibung, die Abgabe, den Verkauf oder den Verbrauch von Arzneimitteln zu fördern; sie umfaßt insbesondere:

— die Öffentlichkeitswerbung für Arzneimittel,

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

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

— die Lieferung von Arzneimittelmustern,

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

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

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

(2) Dieser Titel betrifft nicht

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

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

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

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

Artikel 87

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

92/28/EWG Art. 2

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

(3) Die Arzneimittelwerbung

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

— darf nicht irreführend sein.

Artikel 88

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

92/28/EWG Art. 3 Abs. 1 bis 6 erster Satz (angepaßt)

— gemäß Titel VI nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen,

— psychotrope Substanzen oder Suchtstoffe im Sinne der internationalen Übereinkommen, wie das Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 bis 1971, enthalten,

— gemäß Absatz 2 Unterabsatz 2 nicht Gegenstand von Werbung in der Öffentlichkeit sein dürfen.

(2) Für Arzneimittel, die nach ihrer Zusammensetzung und Zweckbestimmung so beschaffen und konzipiert sind, daß sie ohne Tätigwerden eines Arztes für die Diagnose, Verschreibung oder Behandlung verwendet werden können, erforderlichenfalls nach Beratung durch den Apotheker, kann Öffentlichkeitswerbung erfolgen.

Die Mitgliedstaaten untersagen in der Öffentlichkeitswerbung Heilanzeigen für Krankheiten, wie beispielsweise

— Tuberkulose,

— durch Geschlechtsverkehr übertragene Krankheiten,

— andere schwere Infektionskrankheiten,

— Krebs und andere Tumorerkrankungen,

— chronische Schlaflosigkeit,

— Diabetes und sonstige Stoffwechselkrankheiten.

(5)

(3) Die Mitgliedstaaten können in ihrem Gebiet die Öffentlichkeitswerbung für erstattungsfähige Arzneimittel untersagen.

(4) Das Verbot nach Absatz 1 gilt nicht für die von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten genehmigten Impfkampagnen der Industrie.

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

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

92/28/EWG
Art. 3 Abs. 3 bis 6 erster Satz
(angepaßt)

Artikel 89

(1) Unbeschadet des Artikels 88 muß jede Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel

a) so gestaltet sein, daß der Werbecharakter der Mitteilung deutlich zum Ausdruck kommt und das Produkt klar als Arzneimittel dargestellt wird;

b) mindestens folgende Angaben enthalten:

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

— die für eine sinnvolle Verwendung des Arzneimittels unerläßlichen Informationen;

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

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, daß die Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel in Abweichung von Absatz 1 nur den Namen des Arzneimittels zu enthalten braucht, wenn ihr Zweck ausschließlich darin besteht, an diese zu erinnern.

92/28/EWG
Art. 4
(angepaßt)

Artikel 90

92/28/EWG Art. 5 (angepaßt)

Die Öffentlichkeitswerbung für ein Arzneimittel darf keine Elemente enthalten, die

a) eine ärztliche Untersuchung oder einen chirurgischen Eingriff als überflüssig erscheinen lassen, insbesondere dadurch, daß sie eine Diagnose anbieten oder eine Behandlung auf dem Korrespondenzwege empfehlen;

b) nahelegen, daß die Wirkung des Arzneimittels ohne Nebenwirkungen garantiert wird oder einer anderen Behandlung oder einem anderen Arzneimittel entspricht oder überlegen ist;

c) nahelegen, daß die normale gute Gesundheit des Patienten durch die Verwendung des Arzneimittels verbessert werden könnte;

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

e) ausschließlich oder hauptsächlich für Kinder gelten;

f) sich auf eine Empfehlung von Wissenschaftlern, von im Gesundheitswesen tätigen Personen oder von Personen beziehen, die weder Wissenschaftler noch im Gesundheitswesen tätige Personen sind, die aber aufgrund ihrer Bekanntheit zum Arzneimittelverbrauch anregen können;

g) das Arzneimittel einem Lebensmittel, einem kosmetischen Mittel oder anderen Gebrauchsgütern gleichsetzen;

h) nahelegen, die Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels sei darauf zurückzuführen, daß es sich um ein Naturprodukt handle;

i) durch eine ausführliche Beschreibung oder Darstellung der Anamnese zu einer falschen Selbstdiagnose verleiten könnten;

j) sich in mißbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise auf Genesungsbescheinigungen beziehen;

k) in mißbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise bildliche Darstellungen der Veränderungen des menschlichen Körpers aufgrund von Krankheiten oder Schädigungen oder der Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Körper oder in Körperteilen verwenden;

l) erwähnen, daß für das Arzneimittel eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden ist.

Artikel 91

(1) Jede Werbung für ein Arzneimittel bei den zu seiner Verschreibung oder Abgabe berechtigten Personen muß folgendes enthalten: | 92/28/EWG Art. 6 (angepaßt)

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

— die Einstufung des Arzneimittels hinsichtlich der Abgabe.

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

(2) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, daß die Werbung für ein Arzneimittel bei den zu seiner Verschreibung oder Abgabe berechtigten Personen in Abweichung von Absatz 1 nur den Namen des Arzneimittels zu enthalten braucht, wenn ihr Zweck ausschließlich darin besteht, an diese zu erinnern.

Artikel 92

(1) Alle Unterlagen über ein Arzneimittel, die im Rahmen der Verkaufsförderung für dieses Arzneimittel an die zur Verschreibung oder Abgabe berechtigten Personen abgegeben werden, müssen mindestens die in Artikel 91 Absatz 1 genannten Informationen einschließen, sowie die Angabe des Zeitpunkts, zu dem die Unterlagen erstellt oder zuletzt geändert worden sind. | 92/28/EWG Art. 7

(2) Alle in den in Absatz 1 erwähnten Unterlagen enthaltenen Informationen müssen genau, aktuell, überprüfbar und vollständig genug sein, um dem Empfänger die Möglichkeit zu geben, sich persönlich ein Bild von dem therapeutischen Wert des Arzneimittels zu machen.

(3) Die aus medizinischen Zeitschriften oder wissenschaftlichen Werken entnommenen Zitate, Tabellen und sonstigen Illustrationen, die in den in Absatz 1 genannten Unterlagen verwendet werden, müssen wortgetreu übernommen werden; dabei ist die genaue Quelle anzugeben.

Artikel 93

(1) Die Arzneimittelvertreter müssen von ihrem jeweiligen Arbeitgeber entsprechend ausgebildet werden und über ausreichende Kenntnisse verfügen, um genaue und möglichst vollständige Auskünfte über die Arzneimittel zu erteilen, die sie anbieten. 92/28/EWG Art. 8

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

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

Artikel 94

(1) Im Rahmen der Verkaufsförderung für Arzneimittel bei den zu ihrer Verschreibung oder Abgabe berechtigten Personen ist es verboten, diesen eine Prämie, finanzielle oder materielle Vorteile zu gewähren, anzubieten oder zu versprechen, es sei denn, sie sind von geringem Wert und für die medizinische oder pharmazeutische Praxis von Belang. 92/28/EWG Art. 9

(2) Der Repräsentationsaufwand im Zusammenhang mit der Verkaufsförderung muß immer in einem vertretbaren Rahmen bleiben und in bezug auf den Hauptzweck der Veranstaltung von untergeordneter Bedeutung sein; er darf sich nicht auf andere als im Gesundheitswesen tätige Personen beziehen.

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

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

Artikel 95

Die Bestimmungen des Artikels 94 Absatz 1 stehen der direkten oder indirekten Bewirtung bei ausschließlich berufsbezogenen und wissenschaftlichen Veranstaltungen nicht entgegen; der entsprechende Repräsentationsaufwand muß immer in einem vertretbaren Rahmen bleiben und in bezug auf den wissenschaftlichen Hauptzweck der Veranstaltung von untergeordneter Bedeutung sein; er darf sich nicht auf andere als im Gesundheitswesen tätige Personen beziehen. 92/28/EWG Art. 10

Artikel 96

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

92/28/EWG Art. 11 (angepaßt)

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

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

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

d) das Muster muß der kleinsten im Handel erhältlichen Packung entsprechen;

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

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

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

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

Artikel 97

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

92/28/EWG Art. 12 Abs. 1 und 2

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

92/28/EWG Art. 12 Abs. 1 und 2 (angepaßt)

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

— eine solche Werbung zu verbieten oder geeignete Schritte zu unternehmen, um die irreführende Werbung verbieten zu lassen, wenn sie noch nicht veröffentlicht ist, ihre Veröffentlichung jedoch unmittelbar bevorsteht,

und zwar auch ohne Nachweis eines tatsächlichen Verlustes oder Schadens oder eines Vorsatzes oder einer Fahrlässigkeit des Werbenden.

(3) Die Mitgliedstaaten sehen ferner vor, daß die in Absatz 2 genannten Maßnahmen im Rahmen eines Einzelverfahrens mit vorläufiger Wirkung oder mit endgültiger Wirkung angeordnet werden können

Es steht den einzelnen Mitgliedstaaten frei, sich für eine der beiden in Unterabsatz 1 genannten Optionen zu entscheiden.

(4) Die Mitgliedstaaten können den Gerichten oder den Verwaltungsstellen Befugnisse übertragen, die es ihnen zur Beseitigung fortdauernder Wirkungen einer irreführenden Werbung, deren Einstellung durch rechtskräftige Entscheidung angeordnet worden ist, ermöglichen,

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

— zu verlangen, daß außerdem eine Berichtigung veröffentlicht wird.

(5) Die Absätze 1 bis 4 schließen die freiwillige Kontrolle der Arzneimittelwerbung durch Stellen der freiwilligen Selbstkontrolle und die Inanspruchnahme solcher Stellen nicht aus, sofern — zusätzlich zu den in Absatz 1 genannten gerichtlichen Verfahren oder Verwaltungsverfahren — Verfahren vor derartigen Stellen bestehen.

92/28/EWG Art. 12 Abs. 4 (angepaßt)

Artikel 98

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen errichtet innerhalb seines Unternehmens eine wissenschaftliche Stelle, die mit der Information über die von ihm in den Verkehr gebrachten Arzneimittel beauftragt wird. | 92/28/EWG Art. 13 (angepaßt)

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

Artikel 99

Die Mitgliedstaaten treffen geeignete Maßnahmen, um die Anwendung der Bestimmungen dieses Titels sicherzustellen, und legen insbesondere die Sanktionen fest, die bei Verstößen gegen die zur Durchführung dieses Titels erlassenen Bestimmungen anzuwenden sind. | 92/28/EWG Art. 14 (angepaßt)

Artikel 100

Die Werbung für Arzneimittel im Sinne von Artikel 13 Absatz 2 und Artikel 14 Absatz 1 unterliegt den Bestimmungen dieses Titels mit Ausnahme des Artikels 87 Absatz 1. | 92/73/EWG Art. 6 Abs. 3

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

Ferner kann jeder Mitgliedstaat in seinem Gebiet jegliche Werbung für Arzneimittel im Sinne von Artikel 13 Absatz 2 und Artikel 14 Absatz 1 untersagen.

TITEL IX
PHARMAKOVIGILANZ

Artikel 101

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

Die Mitgliedstaaten können bestimmte Anforderungen für Ärzte in bezug auf die Meldung vermuteter schwerwiegender oder unerwarteter Nebenwirkungen erlassen, insbesondere wenn die Meldung eine Bedingung der Genehmigung darstellt.

75/319/EWG Art. 29e (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3)

Artikel 102

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

Diese Informationen sind mit den Angaben über den Verbrauch der Arzneimittel in Beziehung zu setzen.

Im Rahmen dieses Systems sind auch die Angaben über häufig beobachteten unsachgemäßen Gebrauch und schwerwiegenden Mißbrauch von Arzneimitteln zu sammeln.

75/319/EWG Art. 29a (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3)

Artikel 103

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

75/319/EWG Art. 29c (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3) (angepaßt)

Diese qualifizierte Person ist dafür verantwortlich:

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

b) die in Artikel 104 genannten Berichte für die zuständigen Behörden in der von diesen festgelegten Form und in Einklang mit den einschlägigen gemeinschaftlichen bzw. einzelstaatlichen Leitlinien zu erstellen;

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

Artikel 104

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muß alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden, erfassen und der zuständigen Behörde unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, mitteilen.

75/319/EWG Art. 29d (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3) (angepaßt)

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muß ausführliche Unterlagen über alle anderen vermuteten Nebenwirkungen führen, die ihm von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden.

Ungeachtet anderer Anforderungen als Bedingung für die Gewährung der Genehmigung müssen diese Unterlagen der zuständigen Behörde unmittelbar nach Aufforderung oder mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach der Genehmigung und einmal jährlich in den folgenden drei Jahren vorgelegt werden. Danach sind die Unterlagen in Abständen von fünf Jahren zusammen mit dem Antrag auf Verlängerung der Genehmigung bzw. unmittelbar nach Aufforderung vorzulegen. Diesen Unterlagen ist eine wissenschaftliche Beurteilung beizufügen.

Artikel 105

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß die Berichte über vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen der Agentur und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, zur Kenntnis gebracht werden.

75/319/EWG Art. 29f (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3) (angepaßt)

Artikel 106

Zur Erleichterung des Austauschs von Informationen über die Pharmakovigilanz innerhalb der Gemeinschaft erstellt die Kommission nach Konsultation der Agentur, der Mitgliedstaaten und der interessierten Parteien einen Leitfaden für die Sammlung, Prüfung und Präsentation von Berichten über Nebenwirkungen.

Dieser Leitfaden orientiert sich an den internationalen Harmonisierungsarbeiten in bezug auf Terminologie und Klassifizierung im Bereich der Pharmakovigilanz.

75/319/EWG Art. 29g (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3)

Artikel 107

(1) Erwägt eine zuständige Behörde infolge der Prüfung von Berichten über Nebenwirkungen die Änderung der Bedingungen einer Genehmigung, deren Aussetzung oder Rücknahme, so unterrichtet sie die Agentur und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich davon.

(2) In dringenden Fällen kann die betreffende zuständige Behörde das Inverkehrbringen eines Arzneimittels aussetzen, sofern die Agentur hierüber spätestens am nächsten Arbeitstag unterrichtet wird.

75/319/EWG Art. 29h (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3) (angepaßt)

Artikel 108

Etwaige Änderungen, die erforderlich werden, um die Bestimmungen der Artikel 101 bis 107 an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem Verfahren des Artikels 122 vorgenommen.

75/319/EWG Art. 29i (geändert durch 93/39/EWG Art. 3 Nr. 3) (angepaßt)

TITEL X
BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ARZNEIMITTEL AUS MENSCHLICHEM BLUT ODER BLUTPLASMA

Artikel 109

1. In bezug auf die Verwendung von menschlichem Blut oder Blutplasma als Ausgangsstoff für die Herstellung von Arzneimitteln treffen die Mitgliedstaaten die erforderlichen Maßnahmen, um der Übertragung ansteckender Krankheiten vorzubeugen. Soweit dies in den in Artikel 121 vorgesehenen Änderungen berücksichtigt ist, umfassen diese Maßnahmen außer der Anwendung der Monographien des Europäischen Arzneibuchs zum Blut und Blutplasma die Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation, insbesondere für die Auswahl und Untersuchung von Spendern von Blut und Blutplasma.

   89/381/EWG Art. 3 Abs. 1, 2 und 3 (angepaßt)

2. Die Mitgliedstaaten treffen alle sachdienlichen Maßnahmen, damit die Spender von menschlichem Blut und Blutplasma und die Spendezentren immer eindeutig festgestellt werden können.

3. Auch die Importeure von menschlichem Blut und Blutplasma aus Drittländern müssen alle unter den Absätzen 1 und 2 genannten Sicherheitsgarantien geben.

Artikel 110

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

89/381/EWG Abs. 4 (angepaßt)

TITEL XI
ÜBERWACHUNUNG UND STRAFEN

Artikel 111

(1) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich durch wiederholte Besichtigungen, daß die gesetzlichen Vorschriften über Arzneimittel eingehalten werden.	75/319/EWG Art. 26 Unterabs. 1 (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 6)
Diese Besichtigungen werden von Beauftragten der zuständigen Behörden durchgeführt; diese Beauftragten müssen befugt sein,	75/319/EWG Art. 26 Unterabs. 2
a) die Herstellungs- und Handelsbetriebe sowie die Laboratorien zu besichtigen, die vom Inhaber einer Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 20 Absätze 2 und 4 mit der Durchführung der Kontrollen beauftragt worden sind;	
b) Proben zu entnehmen;	
c) alle Unterlagen einzusehen, die sich auf den Gegenstand der Besichtigung beziehen, jedoch vorbehaltlich der am 21. Mai 1975 in den Mitgliedstaaten geltenden Bestimmungen, die dieses Recht in bezug auf die Angaben über die Zubereitungsweise einschränken.	
(2) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die zur Herstellung immunologischer Arzneimittel verwendeten Herstellungsverfahren ordnungsgemäß validiert werden und eine dauerhafte Übereinstimmung der Chargen erreicht wird.	89/342/EWG Art. 4 Abs. 1 (angepaßt)
(3) Die Beauftragten der zuständigen Behörde erstatten nach jeder der in Absatz 1 genannten Besichtigungen Bericht darüber, ob der Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraktiken für Arzneimittel gemäß Artikel 47 einhält. Der Tenor dieser Berichte wird dem Hersteller, bei dem die Besichtigung erfolgte, mitgeteilt.	75/319/EWG Art. 26 Unterabs. 3 (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 6) (angepaßt)

Artikel 112

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls der Inhaber der Herstellungserlaubnis nachweist, daß die Kontrollen der Arzneimittel und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte gemäß den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Methoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe h) durchgeführt worden sind.	65/65/EWG Art. 8 + 75/319/EWG Art. 27

Artikel 113

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

89/342/EWG Art. 4 Abs. 2 + 89/381/EWG Art. 4 Abs. 2 (angepaßt)

Artikel 114

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

89/382/EWG Art. 4 Abs. 3 (angepaßt)

— lebenden Vakzinen,

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

— Immunisierungsprogrammen im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens verwendeten immunologischen Arzneimitteln

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

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

(2) Wenn dies die Rechtsvorschriften eines Mitgliedstaats im Interesse der öffentlichen Gesundheit vorsehen, können die zuständigen Behörden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma, verlangen, daß er Proben jeder Ausgangs- und/oder fertigen Produktionscharge zur Prüfung durch ein staatliches oder ein zu diesem Zweck benanntes Laboratorium vor Freigabe des Inverkehrbringens vorlegt, sofern die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats die betreffende Charge nicht zuvor geprüft und mit den genehmigten Spezifikationen konform erklärt haben. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß alle derartigen Untersuchungen innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Proben abgeschlossen sind.

89/381/EWG Art. 4 Abs. 3 (angepaßt)

Artikel 115

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

89/381/EWG
Art. 4 Abs. 1

Artikel 116

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels aus oder widerrufen sie, wenn sich herausstellt, entweder daß das Arzneimittel schädlich ist oder daß seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder daß das Arzneimittel nicht die angegebene quantitative und qualitative Zusammensetzung aufweist. Die therapeutische Wirksamkeit fehlt, wenn feststeht, daß sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

65/65/EWG
Art. 11 Unterabs. 1
(geändert durch
89/341/EWG Art. 1 Nr. 1)

Die Genehmigung wird ebenfalls ausgesetzt oder widerrufen, wenn sich herausstellt, daß die gemäß den Artikeln 8 und 10 Absatz 1 und Artikel 11 in den Akten enthaltenen Angaben unrichtig sind oder nicht gemäß Artikel 23 geändert wurden.

65/65/EWG
Art. 11 Unterabs. 2
(geändert durch
83/570/EWG Art. 1 Nr. 6)

Artikel 117

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

75/319/EWG Art. 28 (angepaßt)

a) sich herausstellt, daß das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist, oder

b) die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt, oder

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

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

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

Artikel 118

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

75/319/EWG Art. 29 (angepaßt)

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

Artikel 119

Die Bestimmungen dieses Titels finden Anwendung auf homöopathische Arzneimittel.

92/73/EWG Art. 4 Unterabs. 1 (angepaßt)

TITEL XII
STÄNDIGER AUSSCHUSS

Artikel 120

(1) Es wird ein Ständiger Ausschuß für Humanarzneimittel für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Arzneimittel an technischen Fortschritt eingesetzt, im folgenden „Ständiger Ausschuß" genannt, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und in dem ein Vertreter der Kommission den Vorsitz führt.

(2) Der Ständige Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

75/318/EWG
Art. 2b
(angepaßt)

Artikel 121

Änderungen, die erforderlich werden, um den Anhang I an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem Verfahren des Artikels 122 vorgenommen.

75/318/EWG
Art. 2a Unterabs. 1
(geändert durch
87/19/EWG Art. 1 Nr. 1)
(angepaßt)

(6)

Artikel 122

Wenn das Verfahren dieses Artikels Anwendung findet, wird die Kommission vom Ständigen Ausschuß unterstützt.

Der Vertreter der Kommission unterbreitet dem Ständigen Ausschuß einen Entwurf der zu treffenden Maßnahmen. Der Ständige Ausschuß gibt seine Stellungnahme zu diesem Entwurf innerhalb einer Frist ab, die der Vorsitzende unter Berücksichtigung der Dringlichkeit der betreffenden Frage festsetzen kann. Die Stellungnahme wird mit der Mehrheit abgegeben, die in Artikel 205 Absatz 2 EG-Vertrag für die Annahme der vom Rat auf Vorschlag der Kommission zu fassenden Beschlüsse vorgesehen ist. Bei der Abstimmung im Ständigen Ausschuß werden die Stimmen der Vertreter der Mitgliedstaaten gemäß dem vorgenannten Artikel gewogen. Der Vorsitzende nimmt an der Abstimmung nicht teil.

Die Kommission erläßt die beabsichtigten Maßnahmen, wenn sie mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses übereinstimmen.

Stimmen die beabsichtigten Maßnahmen mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses nicht überein oder liegt keine Stellungnahme vor, so unterbreitet die Kommission dem Rat unverzüglich einen Vorschlag für die zu treffenden Maßnahmen. Der Rat beschließt mit qualifizierter Mehrheit.

Hat der Rat nach Ablauf einer Frist von drei Monaten nach der Befassung des Rates keinen Beschluß gefaßt, so werden die vorgeschlagenen Maßnahmen von der Kommission erlassen.

75/319/EWG
Art. 37a
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 4)
(angepaßt)

Artikel 123

Wenn das Verfahren dieses Artikels Anwendung findet, wird die Kommission vom Ständigen Ausschuß unterstützt.

Der Vertreter der Kommission unterbreitet dem Ständigen Ausschuß einen Entwurf der zu treffenden Maßnahmen. Der Ständige Ausschuß gibt seine Stellungnahme zu diesem Entwurf innerhalb einer Frist ab, die der Vorsitzende unter Berücksichtigung der Dringlichkeit der betreffenden Frage festsetzen kann. Die Stellungnahme wird mit der Mehrheit abgegeben, die in Artikel 205 Absatz 2 EG-Vertrag für die Annahme der vom Rat auf Vorschlag der Kommission zu fassenden Beschlüsse vorgesehen ist. Bei der Abstimmung im Ständigen Ausschuß werden die Stimmen der Vertreter der Mitgliedstaaten gemäß dem vorgenannten Artikel gewogen. Der Vorsitzende nimmt an der Abstimmung nicht teil.

Die Kommission erläßt die beabsichtigten Maßnahmen, wenn sie mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses übereinstimmen.

Stimmen die beabsichtigten Maßnahmen mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses nicht überein oder liegt keine Stellungnahme vor, so unterbreitet die Kommission dem Rat unverzüglich einen Vorschlag für die zu treffenden Maßnahmen. Der Rat beschließt mit qualifizierter Mehrheit.

Hat der Rat nach Ablauf einer Frist von drei Monaten nach der Befassung des Rates keinen Beschluß gefaßt, so werden die vorgeschlagenen Maßnahmen von der Kommission erlassen, es sei denn, der Rat hat sich mit einfacher Mehrheit gegen die genannten Maßnahmen ausgesprochen.

75/319/EWG
Art. 37b
(geändert durch
93/39/EWG Art. 3 Nr. 4)
(angepaßt)

TITEL XIII
ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 124

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die betreffenden zuständigen Behörden einander die Informationen mitteilen, durch die sichergestellt wird, daß die der Erteilung der Herstellungserlaubnis oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen eingehalten werden.	75/319/EWG Art. 30 Unterabs. 1
Auf begründeten Antrag leiten die Mitgliedstaaten die in Artikel 111 Absatz 3 genannten Berichte unverzüglich an die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats weiter. Gelangt der genannte Mitgliedstaat nach Einsichtnahme der Berichte zu der Auffassung, daß er die von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats, in dem der Bericht erstellt wurde, gezogenen Schlußfolgerungen nicht akzeptieren kann, so teilt er den betreffenden zuständigen Behörden die Gründe hierfür mit und kann zusätzliche Informationen anfordern. Die betroffenen Mitgliedstaaten bemühen sich, eine einverständliche Regelung zu erzielen. Im Falle schwerwiegender Meinungsverschiedenheiten unterrichtet einer der betroffenen Mitgliedstaaten erforderlichenfalls die Kommission.	75/319/EWG Art. 30 Unterabs. 2 (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 8)

Artikel 125

(1) Jeder Mitgliedstaat trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Entscheidungen über die Genehmigung für das Inverkehrbringen, deren Versagung oder Widerruf bzw. Zurücknahme, über die Aufhebung von Entscheidungen über die Versagung oder den Widerruf bzw. die Zurücknahme von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, über das Verbot der Abgabe sowie über die Zurückziehung aus dem Verkehr der Agentur unter Angabe von Gründen unverzüglich bekanntgegeben werden.	75/319/EWG Art. 33 Absatz 1 (angepaßt)
(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist verpflichtet, den betreffenden Mitgliedstaaten unverzüglich alle von ihm getroffenen Maßnahmen zur Aussetzung des Inverkehrbringens eines Arzneimittels oder dessen Rücknahme vom Markt mitzuteilen, wobei er ihnen die Gründe hierfür angibt, wenn diese Maßnahmen die Wirksamkeit eines Arzneimittels oder den Schutz der öffentlichen Gesundheit betreffen. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß diese Information der Agentur mitgeteilt wird. (3) Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß gemäß den Absätzen 1 und 2 getroffene Maßnahmen, die den Schutz der öffentlichen Gesundheit in Drittländern beeinträchtigen können, unverzüglich in geeigneter Weise der Weltgesundheitsorganisation mitgeteilt werden, wobei der Agentur eine Kopie zu übermitteln ist. (4) Die Kommission veröffentlicht jedes Jahr ein Verzeichnis der in der Gemeinschaft verbotenen Arzneimittel.	75/319/EWG Art. 33 Absatz 2 bis 4 (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 9) (angepaßt)

Artikel 126

Die Mitgliedstaaten tauschen untereinander alle notwendigen Informationen zur Gewährleistung der Qualität und Unbedenklichkeit der in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Arzneimittel aus, insbesondere die in den Artikeln 124 und 125 genannten Informationen.	92/73/EWG Art. 5

Artikel 127

Jede in dieser Richtlinie vorgesehene Entscheidung der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten muß eingehend begründet werden. Sie wird dem Betreffenen unter Angabe der nach dem geltenden Recht vorgesehenen Rechtsbehelfe und der Frist für die Einlegung dieser Rechtsbehelfe mitgeteilt. Jeder Mitgliedstaat veröffentlicht die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Entscheidungen über den Widerruf in den einschlägigen amtlichen Publikationsorganen.	65/65/EWG Art. 12 (angepaßt) + 75/319/EWG Art. 31 (angepaßt) + 92/25/EWG Art. 4 Abs. 2 (angepaßt) + 92/27/EWG Art. 11 Abs. 2 (angepaßt) + 92/28/EWG Art. 12 Abs. 3

Artikel 128

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen darf nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen versagt, ausgesetzt oder widerrufen werden. | 65/65/EWG Art. 21

Die Entscheidungen über die Unterbrechung der Herstellung und die Aussetzung der Einfuhr von Arzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern, über das Verbot der Abgabe von Arzneimitteln und deren Zurückziehung aus dem Verkehr dürfen nur aus in den Artikel 117 und 118 aufgeführten Gründen getroffen werden. | 75/319/EWG Art. 32 (angepaßt)

Artikel 129

(1) Auf Antrag des Herstellers, des Ausführers oder der Behörden eines einführenden Drittlandes bescheinigen die Mitgliedstaaten, daß sich der Hersteller eines Arzneimittels im Besitz der Herstellungserlaubnis befindet. Bei der Ausgabe solcher Bescheinigungen halten die Mitgliedstaaten folgende Bedingungen ein: | 75/319/EWG Art. 28a (geändert durch 89/341/EWG Art. 3 Nr. 7)

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

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

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

TITEL XIV
SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 130

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

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

Artikel 131

Diese Richtlinie tritt am 1. Januar 2000 in Kraft.

Artikel 132

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel, am

Im Namen des Europäischen Parlaments — *Im Namen des Rates*

Der Präsident — *Der Präsident*

ANHANG I
RECHTS- UND VERWALTUNGSVORSCHRIFTEN ÜBER DIE ANALYTISCHEN, TOXIKOLOGISCH -PHARMAKOLOGISCHEN UND ÄRZTLICHEN ODER KLINISCHEN VORSCHRIFTEN UND NACHWEISE ÜBER VERSUCHE MIT ARZNEIMITTELN

EINLEITUNG

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß den Artikeln 8 und 10 Absatz 1 beizufügen sind, sollen entsprechend den in diesem Anhang aufgeführten Anforderungen in vier Teilen vorgelegt werden; dabei sind die von der Kommission in der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 2 veröffentlichten Hinweise „Mitteilung an die Antragsteller betreffend die Genehmigung für das Inverkehrbringen der für den Menschen bestimmten Arzneimittel in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft" zu berücksichtigen.

Bei der Zusammenstellung der Unterlagen für einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen die Antragsteller die Hinweise zur Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln berücksichtigen, die von der Kommission in der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 3 und dem Ergänzungsband „Hinweise zur Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der für den Menschen bestimmten Arzneimittel" veröffentlicht worden sind.

Alle für die Bewertung des betreffenden Arzneimittels zweckdienlichen Angaben, ob günstig oder ungünstig für das Erzeugnis, sind dem Antrag beizufügen. Insbesondere sind alle zweckdienlichen Einzelheiten über jegliche unvollständige oder abgebrochene toxikologische und pharmakologische Versuche bzw. klinische Prüfungen zu dem Arzneimittel vorzulegen. Ferner sind den zuständigen Behörden zwecks regelmäßiger Kontrolle der Nutzen-/Risiko-Bewertung nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen alle Änderungen zu den Angaben der Unterlagen, alle nicht in dem eigentlichen Antrag enthaltenen neuen Auskünfte, sowie alle Berichte zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit vorzulegen.

Die allgemeinen Abschnitte dieses Anhangs enthalten die für alle Gruppen von Arzneimitteln geltenden Anforderungen; sie werden durch Abschnitte ergänzt, die zusätzliche besondere für radioaktive Arzneimittel und biologische Arzneimittel, wie immunologische Arzneimittel sowie aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel, geltende Bestimmungen enthalten. Die zusätzlichen besonderen Anforderungen an biologische Arzneimittel gelten ebenfalls für Arzneimittel, die nach den im ersten Gedankenstrich des Teils A und im ersten Gedankenstrich des Teils B des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 aufgeführten Verfahren hergestellt werden.

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

[1] ABl. L 358 vom 18.12.1986, S. 1.

TEIL 1

ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

A. Administrative Daten

Für das Arzneimittel, für das der Antrag gestellt wird, sind der Name, der Name des bzw. der Wirkstoffe sowie die pharmazeutische Form, die Art der Anwendung, die Stärke und die endgültige Aufmachung, einschließlich der Verpackung, anzugeben.

Name und Anschrift des Antragstellers sind anzugeben sowie Name und Anschrift der Hersteller und die Orte der verschiedenen Herstellungsstufen (einschließlich des Herstellers des Fertigerzeugnisses und des bzw. der Hersteller des oder der Wirkstoffe) und sofern zweckdienlich der Name und die Anschrift des Importeurs.

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

Den administrativen Daten beizufügen sind Kopien der Herstellungserlaubnis und ein Verzeichnis der Länder, in denen eine Genehmigung gewährt wurde, sowie Kopien aller von den Mitgliedstaaten gebilligten Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel gemäß Artikel 11 und ein Verzeichnis der Länder, in denen ein Antrag eingereicht wurde.

B. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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

Zusätzlich muß der Antragsteller Muster oder Modelle der Verpackung, Etiketten und Packungsbeilagen des betreffenden Arzneimittels vorlegen.

C. Sachverständigenberichte

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

Gemäß Artikel 12 Absatz 2 müssen Sachverständigenberichte über die chemischen, pharmazeutischen und biologischen Unterlagen, die toxikologisch-pharmakologischen Unterlagen sowie die klinischen Unterlagen vorgelegt werden.

Der Sachverständigenbericht muß eine kritische Bewertung der Arzneimittelqualität und der am Tier und am Menschen durchgeführten Untersuchungen sowie alle für eine Bewertung zweckdienlichen Angaben enthalten. Er ist so abzufassen, daß sich der Leser ein klares Bild von den Eigenschaften, der Qualität, den vorgeschlagenen Spezifikationen und Kontrollverfahren, der Unbedenklichkeit, der Wirksamkeit sowie den Vorzügen und Nachteilen des Arzneimittels machen kann.

Alle wichtigen Daten sind in einem Anhang zum Sachverständigenbericht zusammenzufassen, und zwar wenn möglich mit Tabellen oder Graphiken. Der Sachverständigenbericht und die Zusammenfassungen müssen genaue Querverweisungen zu den in den Hauptunterlagen enthaltenen Angaben aufweisen.

Jeder Sachverständigenbericht ist von einer qualifizierten und erfahrenen Person zu erstellen. Er ist vom Sachverständigen zu unterzeichnen und zu datieren. Dem Bericht sind knappe Angaben über die Ausbildung sowie beruflichen Tätigkeiten des Sachverständigen beizufügen. Die beruflichen Beziehungen des Sachverständigen zum Antragsteller sind anzugeben.

TEIL 2

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE VERSUCHE MIT ARZNEIMITTELN

Alle Prüfverfahren müssen dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprechen und müssen validierte Verfahren sein. Die Ergebnisse der Validierungsprüfungen sind vorzulegen.

Alle Prüfverfahren sind so zu beschreiben, daß sie bei den auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen reproduzierbar sind; die etwa verwendeten besonderen Geräte und Materialien sind — gegebenenfalls unter Beifügung einer Zeichnung — eingehend zu beschreiben; die Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien ist erforderlichenfalls durch die Beschreibung der Herstellungsweise zu vervollständigen. Bei Prüfverfahren, die im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates aufgeführt sind, kann diese Beschreibung durch einen ausführlichen Verweis auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

A. Zusammensetzung nach Art und Menge der Bestandteile

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c) dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den nachstehenden Anforderungen entsprechen.

1. *Zusammensetzung nach Art*

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

— des oder der Wirkstoffe;

— des oder der Bestandteile des verwendeten Hilfsstoffs, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, geschmacksverbessernden und aromatisierenden Stoffe, Adjuvanzien usw.;

— der Bestandteile, die dem Arzneimittel ihre äußere pharmazeutische Form geben und mit eingenommen oder allgemein mit verabreicht werden, z. B. Kapseln, Gelatinekapseln, Rektalkapseln usw.

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

1.2. Bei Kits von radioaktiven Arzneimitteln, die nach Lieferung durch den Hersteller radioaktiv markiert werden, wird der Wirkstoffe als Teil der Formulierung betrachtet, die das Radionuklid tragen oder binden soll. Einzelheiten über die Quelle des Radionuklids sind anzugeben. Darüber hinaus sind alle für die radioaktive Markierung notwendigen Verbindungen anzugeben.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

In einem Generator sind sowohl Mutter- als auch Tochterradionuklide als Wirkstoffe zu betrachten.

2. Bei der Durchführung von Artikel 8 Absatz 3 Buchtstabe c) gilt in bezug auf den Begriff „gebräuchliche Bezeichnungen", die zur Kennzeichnung der Bestandteile des Arzneimittels dienen, unbeschadet der übrigen dort vorgesehenen Angaben folgendes:

— Bei den im Europäischen Arzneibuch oder gegebenenfalls im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Erzeugnissen muß die in der betreffenden Monographie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, und zwar unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch;

— bei den übrigen Erzeugnissen ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung, die durch eine weitere internationale Bezeichnung ergänzt werden kann, oder, falls eine solche nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; Erzeugnisse ohne internationale Bezeichnung oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind;

— bei färbenden Stoffen ist die „E"-Nummer gemäß Richtlinie 78/25/EWG des Rates vom 12. Dezember 1977 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen[1], zu verwenden.

3. *Zusammensetzung nach Menge*

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

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

Wenn möglich ist die biologische Aktivität je Masse-Einheit anzugeben.

[1] ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18, zuletzt geändert durch die Akte über den Beitritt Spaniens und Portugals.

Diese Angaben sind zu ergänzen:

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

— bei injizierbaren Präparaten durch die Masse oder die Einheiten biologischer Aktivität jedes in der Behältniseinheit enthaltenen Wirkstoffe, und zwar unter Berücksichtigung des verwendbaren Volumens, gegebenenfalls nach Rekonstituierung;

— bei Arzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, durch die Masse oder die Einheiten biologischer Aktivität der einzelnen Wirkstoffe, die in der einer entsprechenden Zahl von Tropfen pro ein Milliliter oder pro ein Gramm der Zubereitung enthalten sind;

— bei Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Arzneimitteln durch die Masse oder die Einheiten biologischer Aktivität jedes Wirkstoffs je Verabreichungseinheit.

3.2. Die Wirkstoffe in Form von Zusammensetzungen oder Derivaten werden quantitativ durch ihre Gesamtmasse und — sofern erforderlich oder sachdienlich — durch die Masse der aktiven Moleküleinheit(en) angegeben.

3.3. Für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den in einem der Mitgliedstaaten erstmals ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs, der ein Salz oder Hydrat ist, systematisch als Masse der aktiven Moleküleinheit(en) anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten genehmigten Arzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

3.4. Für immunologische Arzneimittel ist die Zusammensetzung nach Menge durch Einheiten biologischer Aktivität anzugeben; für genau festgelegte immunologische Arzneimittel jedoch kann die Konzentration als Masse-/Volumeneinheit angegeben werden.

3.5. Die Anforderung gemäß Nummer 3.3, den Gehalt an Wirkstoffen als Masse der aktiven Einheiten anzugeben, gilt nicht für radioaktive Arzneimittel. Für Radionuklide ist die Radioaktivität in Becquerel zu einem bestimmten Zeitpunkt und gegebenenfalls für eine bestimmte Zeit unter Bezugnahme auf die Zeitzone anzugeben. Außerdem ist die Art der Strahlung anzugeben.

4. *Pharmazeutische Entwicklung*

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

4.2. Für radioaktive Arzneimittel muß dies eine Prüfung der chemischen/radiochemischen Reinheit und ihrer Relation zur Bioverteilung einschließen.

B. Angaben über die Herstellungsweise

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

1. Die Angaben über die Herstellungsweise, die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstabe d) dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben.

Zu diesem Zweck ist mindestens folgendes anzugeben:

— die einzelnen Herstellungsstufen, anhand deren beurteilt werden kann, ob die zur Herstellung der Darreichungsform angewandten Verfahren nicht zu einer nachteiligen Veränderung der Bestandteile geführt haben;

— bei kontinuierlicher Herstellung die Garantien für die Homogenität des Fertigerzeugnisses;

— die tatsächliche Herstellungsformel, einschließlich der Menge aller verwendeten Stoffe; die Mengen der verwendeten Hilfsstoffe können jedoch annähernd angegeben werden, sofern die Darreichungsform dies erforderlich macht; anzugeben sind ferner flüchtige Bestandteile, die in den fertigen Arzneimitteln nicht mehr enthalten sind; jeder Wirkstoffzuschlag ist anzugeben und zu begründen;

— die Herstellungsstufen, bei denen Proben für die Kontrolluntersuchungen während der Herstellung entnommen wurden, sofern andere Daten in den Antragsunterlagen diese Untersuchungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses notwendig erscheinen lassen;

— die experimentellen Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens, sofern ein unübliches Herstellungsverfahren angewendet wird oder das Herstellungsverfahren kritisch für das Erzeugnis ist;

— für sterile Arzneimittel detaillierte Angaben über die angewandten Sterilisierungs- und/oder aseptischen Verfahren.

2. Für Kits von radioaktiven Arzneimitteln muß die Beschreibung des Herstellungsverfahrens auch Einzelheiten über die Herstellung des Kits und Einzelheiten der empfohlenen Endverarbeitung zur Herstellung des radioaktiven Arzneimittels enthalten.

Für Radionuklide müssen die entsprechenden nuklearen Reaktionen erörtert werden.

C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

1. „Ausgangstoffe" im Sinne dieses Abschnitts sind alle in Abschnitt A Punkt 1 genannten Bestandteile eines Arzneimittels und erforderlichenfalls seines Behältnisses.

Bei:

— einem Wirkstoff, der nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates überschrieben ist, oder

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

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

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

Zu den Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben h) und i) und Artikel 10 Absatz 1 dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, gehören die Ergebnisse der Versuche, einschließlich der Chargenanalysen, die sich vor allem bezüglich der Wirkstoffe auf die Qualitätskontrolle aller verwendeten Bestandteile beziehen. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

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

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

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

Die Bestimmungen des Artikels 8 Absatz 3 Buchstabe h) gelten als erfüllt, wenn die Bestandteile den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

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

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

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

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

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

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

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

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

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

a) Die Bezeichnung des Stoffes gemäß Abschnitt A Nummer 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu vervollständigen;

b) der Definition des Stoffs, die derjenigen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen muß, sind alle notwendigen Begründungen, vor allem gegebenenfalls hinsichtlich der Molekülstruktur beizufügen; in diesem Fall sind außerdem geeignete Angaben über den Syntheseweg anzufügen. Bei Stoffen, die nur durch die Herstellungsweise definiert werden können, ist letztere so genau zu beschreiben, daß ein Stoff mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung gekennzeichnet wird;

c) die Methoden zum Nachweis der Identität können in die vollständigen Verfahren, wie sie anläßlich der Entwicklung des Ausgangsstoffes verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführte Prüfung aufgegliedert werden;

d) Reinheitsprüfungen sind im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen, die in Anbetracht der Zusammensetzung des Arzneimittels, die Gegenstand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluß auf die Haltbarkeit des Arzneimittels haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten;

e) was komplexe Erzeugnisse pflanzlichen oder tierischen/menschlichen Ursprungs betrifft, so ist zwischen dem Fall, daß vielfältige pharmakologische Wirkungen eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Erzeugnissen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirkung umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann;

f) sofern Material tierischen/menschlichen Ursprungs verwendet wird, sind die Maßnahmen zu beschreiben, die getroffen werden, um sicherzustellen, daß es frei von potentiellen Krankheitserregern ist;

g) für Radionuklide sind die Art des Radionuklids, die Identität des Isotops, wahrscheinliche Verunreinigungen, der Träger, die Verwendung und die spezifische Aktivität anzugeben;

h) etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung sowie - erforderlichenfalls - die maximale Haltbarkeit des Ausgangsstoffs im Hinblick auf weitere Versuche sind anzugeben.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

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

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

— Kristallform und Löslichkeit,

— Größe der Partikel, gegebenenfalls nach Pulverisierung,

— Solvationsgrad,

— Verteilungskoeffizient für die Anteile an Öl/Wasser(1).

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

2. Für biologische Arzneimittel, wie immunologische und aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel gelten die Anforderungen dieses Abschnitts.

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

Ausgangsstoffe im Sinne dieses Abschnitts sind alle Stoffe, die zur Herstellung des Arzneimittels verwendet werden; dies umfaßt die Bestandteile des Arzneimittels und gegebenenfalls sein Behältnis gemäß obigem Abschnitt A Nummer 1 sowie Ursprungsmaterial, wie Mikroorganismen, Gewebe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut) menschlichen oder tierischen Ursprungs und biotechnologische Zellkonstruktionen. Ursprung und Entstehung der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Die Beschreibung der Ausgangsstoffe muß die Herstellungsstrategie, Reinigungs-/Inaktivierungsverfahren sowie ihre Validierung und sämtliche Kontrollen während des Herstellungsverfahrens umfassen, durch die Qualität, Unbedenklichkeit sowie gleichbleibende Qualität des Fertigerzeugnisses gewährleistet werden.

2.1. Wenn Zellbänke verwendet werden, ist aufzuzeigen, daß die Zellmerkmale bei der für die Herstellung verwendeten Passage und darüber hinaus unverändert geblieben sind.

2.2. Kulturen, Zellbänke, Bänke von Rohserum oder Plasma sowie andere Materialien biologischen Ursprungs und — sofern möglich — das Ursprungsmaterial, aus dem sie hergestellt wurden, sind auf die Abwesenheit von Fremdstoffen hin zu testen.

Sofern das Vorhandensein fremder potentieller Krankheitserreger unvermeidbar ist, darf das entsprechende Material nur verwendet werden, wenn durch die weitere Verarbeitung die Beseitigung und/oder Inaktivierung dieser Krankheitserreger gewährleistet ist; dies ist nachzuweisen.

2.3. Sofern möglich sollten für die Herstellung von Impfstoffen ein Kultursystem und bekannte Zellbänke verwendet werden; für Seren sind festgelegte Ausgangsstoffe zu verwenden.

Für bakterielle und virale Impfstoffe sind die Merkmale der infektiösen Substanz an der Kultur nachzuweisen. Ferner sind für lebende Impfstoffe die Abschwächungsmerkmale des bzw. der infektiösen Substanzen im Herstellungsstadium nachzuweisen, wenn der Nachweis der Stabilität der Abschwächungsmerkmale der Kultur nicht ausreicht.

2.4. Für immunologische Arzneimittel sind die Spezifikationen und Kontrollmethoden für das bzw. die Ursprungsmaterialien genaustens zu beschreiben. Die Beschreibung muß Angaben über Sammlung, Vorbehandlung und Lagerung enthalten.

2.5. Für aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellte Arzneimittel sind Ursprung sowie Kriterien und Verfahren bezüglich Transport und Lagerung des Ursprungsmaterials zu beschreiben und zu dokumentieren.

Es sind festgelegte Ausgangsstoffe zu verwenden.

3. Für radioaktive Arzneimittel müssen die Ausgangsstoffe Bestrahlungs-Zielstoffe umfassen.

(7)

D. Kontrollen der Halbfertigware

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

1. Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstaben h) und i) und Artikel 10 Absatz 1 dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die an den Zwischenerzeugnissen durchgeführt werden können, um die Konstanz der technologischen Merkmale und die ordnungsgemäße Herstellung zu gewährleisten.

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

Das gleiche gilt, wenn die während der Herstellung durchgeführten Nachprüfungen die Voraussetzungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses bilden, insbesondere in dem Fall, daß das Fertigerzeugnis im wesentlichen durch In-Prozeß-Kontrollverfahren bestimmt wird.

2. Für biologische Arzneimittel wie immunologische Arzneimittel und aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel müssen die als Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (Anforderungen an Biologische Substanzen) veröffentlichten Verfahren und Akzeptanzkriterien als Leitlinien für alle nicht im Europäischen Arzneibuch bzw. im Arzneibuch eines Mitgliedstaates aufgeführten Zwischenkontrollen herangezogen werden.

Für inaktivierte oder entgiftete Impfstoffe ist die wirksame Inaktivierung oder Detoxikation bei jedem Produktionslauf zu prüfen, es sei denn, daß diese Kontrolle von einem Test abhängig ist, für den die Verfügbarkeit empfindlicher Tiere begrenzt ist. In diesem Fall ist der Test durchzuführen, bis die Gleichförmigkeit der Produktion und die Korrelation mit geeigneten In-Prozeß-Kontrollen festgestellt wurden, und danach durch geeignete In-Prozeß-Kontrollen zu kompensieren.

3. Für modifizierte oder absorbierte immunologische Arzneimittel sind die immunologischen Arzneimittel in einem Zwischenstadium, und zwar möglichst am Ende des Herstellungsverfahrens, qualitativ und quantitativ zu charakterisieren.

E. Kontrolle des Fertigerzeugnisses

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

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

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstaben h) und i) und Artikel 10 Absatz 1 dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die am Fertigerzeugnis bei der Freigabe durchgeführt worden sind. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Anforderungen entsprechen:

Die Bestimmungen der Monographien für pharmazeutische Formen, Immunseren, Impfstoffe und radiopharmazeutische Zubereitungen des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates gelten für alle darin aufgeführten Erzeugnisse. Für alle Kontrollen an biologischen Arzneimitteln, ie immunologische Arzneimittel und aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel, die nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates aufgeführt sind, müssen die als Empfehlungen in den Weltgesundheitsorganisation-Anforderungen an Biologische Substanzen veröffentlichten Verfahren und Akzeptanzkriterien als Leitlinien herangezogen werden.

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

1.1. *Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses*

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

Die Prüfbedingungen, die verwendeten Geräte/Einrichtungen und die Vorschriften sind, solange sie nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates angegeben sind, genau zu beschreiben; das gleiche gilt für den Fall, daß die in diesen Arzneibüchern vorgesehenen Verfahren nicht anwendbar sind.

Darüber hinaus sind bei festen Darreichungsformen, die zu verabreichen sind, In-vitro-Untersuchungen über die Freisetzung, Lösungsgeschwindigkeit des oder der Wirkstoffs(e) durchzuführen. Diese Untersuchungen sind auch bei der Darreichung auf anderem als oralem Weg durchzuführen, wenn die zuständigen Behörden des betreffenden Mitgliedstaats dies für erforderlich erachten.

1.2. *Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung des oder der Wirkstoffs(e)*

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

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

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

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

In bestimmten Ausnahmefällen besonders komplexer Mischungen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in geringen Mengen vorhandener Wirkstoffe schwierige Prüfungen, die sich kaum bei jeder einzelnen Herstellungscharge durchführen lassen, erforderlich machen würde, ist es zulässig, daß ein oder mehrere Wirkstoffe im Fertigerzeugnis nicht bestimmt werden, jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, daß diese Bestimmungen am Zwischenerzeugnis durchgeführt werden. Diese Ausnahme darf nicht auf die Charakterisierung dieser Stoffe ausgedehnt werden. Diese vereinfachte Methode wird sodann durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht, die Übereinstimmung mit der Zusammensetzung des in den Verkehr gebrachten Arzneimittels nachprüfen zu lassen.

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

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

1.3. *Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs*

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

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

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

1.4. *Unbedenklichkeitsversuche*

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

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

2. Für alle Kontrollen biologischer Arzneimittel, wie immunologische Arzneimittel und aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel, die nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates aufgeführt sind, müssen die als Empfehlungen in den Weltgesundheitsorganisation-Anforderungen an Biologische Substanzen veröffentlichten Verfahren und Akzeptanzkriterien als Leitlinien herangezogen werden.

3. Für radioaktive Arzneimittel sind die radionuklide Reinheit, die radiochemische Reinheit und die spezifische Wirkung zu beschreiben. Was den Gehalt an Radioaktivität betrifft, so soll die Abweichung von dem auf dem Etikett angegebenen Wert ± 10 % nicht überschreiten.

Für Generatoren sind Einzelheiten über die Versuche für Mutter- und Tochterradionuklide erforderlich. Für Generator-Eluate sind Testergebnisse für Mutter-Radionuklide und für andere Komponenten des Generatorsystems vorzulegen.

Für Kits von radioaktiven Arzneimitteln müssen die Spezifikationen des Fertigerzeugnisses Tests über die Wirkungsweise von Erzeugnissen nach radioaktiver Markierung enthalten. Angemessene Kontrollen über die radiochemische und radionuklide Reinheit der radioaktiv markierten Verbindung müssen enthalten sein. Jedes für die radioaktive Markierung unerläßliche Material ist zu identifizieren und zu prüfen.

F. Haltbarkeitsversuche

1. Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstaben g) und h) dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen folgenden Anforderungen entsprechen:

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

Besteht die Möglichkeit, daß sich bei einem Fertigerzeugnis Abbauprodukte bilden, so muß der Antragsteller dies mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Charakterisierung und welche Prüfverfahren angewandt werden.

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

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

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

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

2. Sofern für biologische Arzneimittel wie immunologische Arzneimittel und aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel keine Stabilitätstests am Fertigerzeugnis durchgeführt werden können, ist es zulässig, Tests zur Stabilität am Zwischenerzeugnis möglichst am Ende des Herstellungsverfahrens vorzunehmen. Darüber hinaus sollte eine Bewertung der Stabilität des Fertigerzeugnisses durch andere Sekundärtests erfolgen.

3. Für radioaktive Arzneimittel sind angemessene Angaben zur Haltbarkeit für Radionuklidengeneratoren, Radionuklidenkits und radioaktiv markierte Erzeugnisse zu machen. Die Haltbarkeit von radioaktiven Arzneimitteln in Multidosisampullen während der Anwendung ist zu dokumentieren.

TEIL 3

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

VERSUCHE TOXIKOLOGISCHER UND PHARMAKOLOGISCHER ART

I. Einleitung

1. Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstabe i) und Artikel 10 Absatz 1 dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den folgenden Anforderungen entsprechen:

Die Mitgliedstaaten müssen dafür Sorge tragen, daß die Unbedenklichkeitsversuche in Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die gute Laborpraxis durchgeführt werden, die in der Richtlinie 87/18/EWG(1) und der Richtlinie 88/320/EWG des Rates(2) festgelegt sind.

Aus den Ergebnissen der toxikologischen und pharmakologischen Versuche muß folgendes hervorgehen:

a) die potentielle Toxizität des Erzeugnisses und seine gefährlichen oder unerwünschten toxischen Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen beim Menschen auftreten können. Diese Wirkungen müssen im Verhältnis zum pathologischen Befund gesehen werden;

b) die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Relation zu der vorgeschlagenen Anwendung am Menschen. Alle Ergebnisse müssen zuverlässig und allgemein gültig sein. Soweit dies sinnvoll ist, werden sowohl bei der Versuchsplanung als auch bei der Auswertung der Ergebnisse mathematische und statistische Verfahren angewandt.

Außerdem ist es notwendig, die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten zu unterrichten.

2. Sofern ein Arzneimittel zur lokalen Anwendung bestimmt ist, muß seine Resorption untersucht werden, wobei ebenfalls die mögliche Anwendung des Erzeugnisses auf einer Schädigung aufweisenden Haut zu prüfen ist, sowie die Resorption durch sonstige einschlägige Oberflächen. Nur wenn die systematische Resorption nachweislich unter diesen Umständen unerheblich ist, können die Untersuchungen auf systemische Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Untersuchungen auf Toxizität am Fötus sowie die Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit unterbleiben.

Wird die Resorption im klinischen Versuch jedoch nachgewiesen, so sind Toxizitätsversuche am Tier, sowie gegebenenfalls Toxizitätsversuche am Fötus notwendig.

In jedem Fall müssen die Versuche über die lokale Verträglichkeit bei wiederholter Applikation besonders sorgfältig durchgeführt werden und von histologischen Untersuchungen begleitet sein. Zu untersuchen ist die Möglichkeit der Sensibilisierung sowie das kanzerogene Potential in den in Kapitel II Abschnitt E dieses Teils aufgeführten Fällen.

(1) ABl. L 15 vom 17.1.1987, p. 29.
(2) ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35, geändert durch die Richtlinie 90/18/EWG der Kommission (ABl. L 11 vom 13.1.1990, S. 37)..

3. Für biologische Arzneimittel, wie immunologische Arzneimittel und aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel müssen die Anforderungen dieses Teils möglicherweise den einzelnen Erzeugnissen angepaßt werden; daher ist das durchgeführte Versuchsprogramm vom Antragsteller zu begründen.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Bei der Festlegung des Versuchsprogramms ist folgendes zu berücksichtigen:

— bei allen Versuchen mit wiederholter Verabreichung des Erzeugnisses ist die mögliche Induktion und Interferenz von Antikörpern zu berücksichtigen;

— eine Untersuchung der Fortpflanzungsfunktion, der embryonal/fötalen und perinatalen Toxizität sowie des mutagenen und des kanzerogenen Potentials ist in Betracht zu ziehen. Sofern eine Wirkung anderen Bestandteilen als dem bzw. den Wirkstoffen angelastet wird, kann statt der Untersuchung eine Bewertung des Fortlassens dieser Bestandteile erfolgen.

4. Bei radioaktiven Arzneimitteln wird Wert darauf gelegt, daß die Toxizität mit einer Strahlendosis verbunden sein kann. In der Diagnose ist dies eine Folge der Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln; in der Therapie ist es die gewünschte Eigenschaft. Die Bewertung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von radioaktiven Arzneimitteln wird daher Anforderungen an Arzneimittel und Aspekte der Strahlendosimetrie ansprechen. Die Strahlenbelastung von Organen/Gewebe ist zu dokumentieren. Schätzwerte der absorbierten Strahlendosis ist nach einem spezifizierten international anerkannten System bei einem besonderen Verabreichungsweg zu berechnen.

5. Die Toxikologie und Pharmakokinetik eines zum ersten Mal im Arzneimittelbereich verwandten Hilfsstoffs sind zu untersuchen.

6. Besteht die Möglichkeit eines signifikanten Abbaus während der Lagerung des Arzneimittels, ist die Toxikologie der Abbauprodukte zu berücksichtigen.

II. Durchführung der Versuche

A. *Toxizität*

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Eine Prüfung der akuten Toxizität beinhaltet eine qualitative und quantitative Prüfung der toxischen Wirkungen nach einmaliger Verabreichung des oder der wirksamen Bestandteile in dem Mischungsverhältnis und physikalisch-chemischen Zustand, in dem sie in dem Arzneimittel enthalten sind.

Die Prüfung der akuten Toxizität muß an zwei oder mehr Arten von Säugetieren bekannten Stammes durchgeführt werden, außer wenn die Verwendung einer einzigen Art begründet werden kann. Normalerweise sollen mindestens zwei Verabreichungswege angewandt werden, wovon einer mit dem bei Menschen vorgesehenen identisch oder ihm ähnlich sein soll, während der andere die systemische Belastung durch den Stoff sicherstellt.

Die bei der Prüfung beobachteten Symptome sind einschließlich der lokalen Wirkungen zu beschreiben. Der Versuchsleiter bestimmt die Dauer der Beobachtungszeit am Tier, die geeignet ist, um Gewebe- oder Organschäden bzw. Besserungen feststellen zu können — diese Zeit beträgt in der Regel 14, jedoch nicht weniger als 7 Tage —, ohne daß die Tiere übermäßig leiden müssen. Bei allen Tieren, die während des Beobachtungszeitraums verenden wie auch bei den Tieren, die bis zum Ende der Beobachtungszeit überleben, sollte eine Autopsie vorgenommen werden. Histopathologische Untersuchungen sollten für alle Organe in Betracht gezogen werden, die bei der Autopsie makroskopische Veränderungen aufweisen. Mit den bei der Prüfung verwendeten Tieren sollte ein Höchstmaß an Informationen erzielt werden.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Die Prüfungen der Toxizität bei einmaliger Verabreichung sollten so durchgeführt werden, daß Anzeichen akuter Toxizität auftreten und die Todesart — soweit möglich — festgestellt werden kann. Bei geeigneten Tierarten sollte eine quantitative Beurteilung der approximativen letalen Dosis vorgenommen werden, und es sollten Informationen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung erzielt werden, doch ist hier hohe Genauigkeit nicht erforderlich.

Diese Prüfungen können Hinweise auf die wahrscheinlichen Auswirkungen einer akuten Überdosis beim Menschen erbringen und im Hinblick auf die Gestaltung von Toxizitätsprüfungen, bei denen wiederholte Dosierung bei geeigneten Tierarten erforderlich ist, von Nutzen sein.

Bei einer Zusammensetzung aus mehreren Wirkstoffen ist die Prüfung so durchzuführen, daß festgestellt werden kann, ob Potentierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen auftreten.

2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung (subakute oder chronische Toxizität)

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

In der Regel empfiehlt es sich, zwei Prüfungen durchzuführen, und zwar eine kurze von zwei- bis vierwöchiger Dauer und eine längere, deren Dauer von den Bedingungen der klinischen Anwendung abhängt und mit der die Unschädlichkeitsgrenzen des geprüften Arzneimittels im Versuch festgestellt werden sollen. Sie dauert gewöhnlich drei bis sechs Monate.

Bei Arzneimitteln, die dem Menschen nur einmal verabreicht werden sollen, wird eine einmalige Prüfung von zwei- bis vierwöchiger Dauer durchgeführt.

Sollte jedoch der Versuchsleiter im Hinblick auf die voraussichtliche Dauer der Anwendung des Arzneimittels beim Menschen es für vertretbar halten, längere oder kürzere Versuchszeiten als die oben genannten zu wählen, so hat er dies entsprechend zu begründen.

Der Versuchsleiter muß ferner die gewählten Dosierungen begründen.

Die Toxizitätsversuche bei wiederholter Verabreichung müssen an zwei Arten von Säugetieren — wovon eines kein Nagetier sein darf — durchgeführt werden. Bei der Wahl des bzw. der Verabreichungswege sind die vorgesehene therapeutische Anwendung und die Möglichkeiten der systemischen Resorption zu berücksichtigen. Art und Häufigkeit der Verabreichung sind deutlich anzugeben.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Es ist zweckmäßig, die Höchstdosis so zu wählen, daß schädliche Wirkungen auftreten. Die niedrigen Dosen gestatten es dann, die Grenzen der Verträglichkeit des Erzeugnisses am Tier festzulegen.

Die Versuchsbedingungen und die Kontrollen müssen unter Berücksichtigung der Bedeutung des Problems gewählt werden und soweit möglich, zumindest aber in bezug auf die kleinen Nagetiere, die Bestimmung der Zuverlässigkeitsgrenzen ermöglichen.

Die Bewertung der toxischen Wirkungen stützt sich auf die Prüfung der Verhaltensweise und des Wachstums, auf hämatologische und chemische Prüfungen, insbesondere in bezug auf die Ausscheidungsmechanismen, sowie auf die entsprechende Obduktionsbefunde und die einschlägigen histologischen Befunde. Art und Umfang der einzelnen Prüfungen werden entsprechend der Tierart und entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausgewählt.

Bei neuen Kombinationen aus bekannten und nach den Bestimmungen dieser Richtlinie geprüften Stoffe können die langfristigen Versuche in angemessener und vom Versuchsleiter zu begründender Weise abgeändert werden, es sei denn, daß die Prüfung der akuten und subakuten Toxizität Potenzierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen aufgezeigt hat.

B. *Generationsversuche*

Lassen die Ergebnisse der anderen Versuche Verdachtsmomente erscheinen, die auf nachteilige Folgen für die Nachkommenschaft oder auf eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit schließen lassen, so müssen angemessene Untersuchungen durchgeführt werden.

C. *Embryonal/fötale und perinatale Toxizität*

Diese Prüfung besteht in der Untersuchung der Frucht auf toxische, insbesondere teratogene Wirkungen, wenn das zu prüfende Arzneimittel dem weiblichen Tier während der Trächtigkeit verabreicht wird.

Diese Versuche haben zwar hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen bis heute nur einen beschränkten Aussagewert; es wird jedoch angenommen, daß sie wichtige Auskünfte geben, wenn Wirkungen wie Resorptionen und andere Anomalien auftreten.

Bei Arzneimitteln, die in der Regel nicht von Frauen eingenommen werden, welche Kinder bekommen können, sowie in anderen Fällen muß das Unterbleiben derartiger Versuche hinreichend begründet werden.

Die Untersuchungen der embryonalen und fötalen Toxizität sind normalerweise an zwei Arten von Säugetieren durchzuführen, von denen eines kein Nagetier sein sollte. Peri- und postnatale Untersuchungen sind zumindest an einer Art durchzuführen. Ist bekannt, daß der Stoffwechsel eines Arzneimittels bei einer bestimmten Art dem des Menschen gleicht, sollte diese Art in die Untersuchungen einbezogen werden. Auch sollte eine der Arten dieselbe sein wie in den Toxizitätsprüfungen bei wiederholter Verabreichung.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Bei der Festlegung der Versuchsanordnung (Zahl der Tiere, Dosen, Zeitpunkt der Verabreichung und Bewertungskriterien) sind der jeweilige Stand der Wissenschaft bei Antragstellung und die erforderlichen statistische Signifikanz der Ergebnisse zu berücksichtigen.

D. *Mutagene Wirkung*

Durch die Untersuchung der mutagenen Wirkung sollen die durch einen Stoff am Genbestand von Individuen oder von Zellen ausgelösten Veränderungen aufgezeigt werden, die dazu führen, daß sich die Nachkommen dauerhaft in ihrer Erbmasse von ihren Vorgängern unterscheiden. Diese Untersuchung wird für jeden neuen Stoff verlangt.

Häufigkeit, Art und Kriterien der Bewertung der Ergebnisse hängen von dem jeweiligen Stand der Wissenschaft bei Antragstellung ab.

E. *Kanzerogene Wirkung*

Untersuchungen auf kanzerogene Wirkungen werden gewöhnlich gefordert:

a) bei Stoffen, die eine enge chemische Ähnlichkeit mit Stoffen aufweisen, deren krebserregende oder krebsfördernde Wirkung erwiesen ist;

b) bei Stoffen, die während der langfristigen toxikologischen Prüfungen verdächtige Veränderungen gezeigt haben;

c) bei Stoffen, die bei Tests über die mutagene Wirkung oder anderen Kurztests über die kanzerogene Wirkung verdächtige Ergebnisse gezeigt haben.

Solche Untersuchungen können auch bei Stoffen verlangt werden, die in Arzneimitteln enthalten sind, welche einem Patienten möglicherweise während eines umfassenden Lebensabschnittes regelmäßig verabreicht werden.

Bei der Festlegung der Untersuchungsanordnungen ist der jeweilige Stand der Wissenschaft bei Antragstellung zu berücksichtigen.

F. *Pharmakodynamik*

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

Unter Pharmakodynamik versteht man die durch das Arzneimittel verursachten Veränderungen der normalen oder experimentell veränderten Funktionen des Organismus.

Die Untersuchungen müssen unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt werden:

Einerseits muß diese Untersuchung die Wirkungen hinreichend beschreiben, die die Grundlage für die empfohlene praktische Anwendung bilden. Dabei müssen die Ergebnisse in quantitativer Form (Dosis/Wirkungskurve, Zeit/Wirkungskurve usw.), möglichst im Vergleich zu Stoffen mit gut bekannter Wirkung beschrieben werden. Wird eine größere therapeutische Breite angegeben, so ist der Unterschied an sich und ferner seine statistische Signifikanz nachzuweisen.

Andererseits muß der Versuchsleiter eine allgemeine pharmakologische Bewertung des Stoffes geben, wobei insbesondere die Möglichkeit von Nebenwirkungen zu berücksichtigen ist. Im allgemeinen empfiehlt sich eine Untersuchung der wichtigsten Funktionen des Organismus; diese Untersuchungen müssen umso gründlicher durchgeführt werden, je näher die Dosen, die Nebenwirkungen hervorrufen können, bei den Dosen liegen, die die therapeutischen Wirkungen verursachen, für die der Stoff vorgeschlagen wird.

Soweit es sich nicht um Standardverfahren handelt, müssen die angewandten Verfahren hinlänglich beschrieben werden, um die Reproduzierbarkeit zu ermöglichen; der Versuchsleiter muß ihre Validität feststellen. Die Untersuchungsergebnisse sind ausführlich zu beschreiben, soweit für den Test relevant unter Angabe der statistischen Signifikanz.

Etwaige quantitative Veränderungen in der Wirkung nach wiederholter Verabreichung sind zu untersuchen. Ausnahmen von diesem Grundsatz müssen eingehend begründet werden.

Prüfungen von Wirkstoffkombinationen können das Ergebnis pharmakologischer Überlegungen oder klinischer Hinweise sein.

Im ersten Fall müssen die pharmakodynamischen Untersuchungen die Wechselwirkungen herausstellen, die die Stoffkombinationen als solche für die klinische Anwendung empfehlen.

Im zweiten Fall, in dem die Stoffkombination durch klinische Versuche wissenschaftlich zu rechtfertigen ist, muß untersucht werden, ob die erwarteten Wirkungen der Stoffkombination am Tier nachgewiesen werden können; hierbei muß zumindest das Ausmaß der Nebenwirkungen nachgeprüft werden.

Wird in der Stoffkombination ein neuer Wirkstoff verwendet, so ist letzterer vorher sorgfältig zu prüfen.

G. *Pharmakokinetik*

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

Unter Pharmakokinetik versteht man das Verhalten des Wirkstoffs im Organismus, nämlich die Resorption, die Verteilung, die Biotransformation und die Exkretion des Stoffes.

Die Untersuchungen dieser verschiedenen Phasen läßt sich mit Hilfe physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden sowie durch Beobachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften des Stoffes durchführen.

Die Angaben über Verteilung und Ausscheidung (d. h. Biotransformation und Exkretion) sind notwendig bei chemotherapeutischen Stoffen (z. B. Antibiotika), bei Stoffen, deren Anwendung auf anderen als pharmakodynamischen Wirkungen beruht — dies gilt insbesondere für zahlreiche diagnostische Mittel usw. —, sowie in allen Fällen, in denen die Angaben für die Anwendung am Menschen unerläßlich sind.

Für Stoffe mit pharmakodynamischen Wirkungen ist die pharmakokinetische Prüfung erforderlich.

Bei neuen Stoffkombinationen aus bekannten und nach den Bestimmungen dieser Richtlinie geprüften Stoffen können die pharmakokinetischen Untersuchungen unterbleiben, wenn die Toxizitätsprüfungen und die klinischen Prüfungen dies rechtfertigen.

H. *Lokale Verträglichkeit*

Mit den Untersuchungen über die lokale Verträglichkeit soll festgestellt werden, ob Arzneimittel (sowohl Wirkstoffe als auch Hilfsstoffe) an Stellen des Körpers vertragen werden, die infolge der Verabreichung im klinischen Rahmen mit dem Erzeugnis in Berührung kommen können. Die Untersuchungen sollen so durchgeführt werden, daß alle mechanischen Auswirkungen der Verabreichung oder rein physikalisch-chemische Wirkungen des Erzeugnisses von toxikologischen oder pharmakodynamischen unterschieden werden können.

TEIL 4

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

KLINISCHE UNTERLAGEN

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstabe i) und Artikel 10 Absatz 1 dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen im Einklang mit den folgenden Bestimmungen sein.

Eine klinische Prüfung ist eine systematische Untersuchung von Arzneimitteln am Menschen, sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Probanden, um die Wirkungen und/oder unerwünschten Reaktionen eines Prüfpräparates festzustellen oder zu bestätigen sowie Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Exkretion eines Wirkstoffs zu untersuchen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu sichern.

Die Beurteilung der Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen stützt sich auf die ärztlichen bzw. klinischen Prüfungen, einschließlich klinischer pharmakologischer Prüfungen, zur Feststellung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Erzeugnisses bei bestimmungsgemäßer Anwendung, wobei seine therapeutischen Indikationen für den Menschen berücksichtigt werden. Die therapeutischen Vorteile müssen die potentiellen Risiken überwiegen.

A. Allgemeine Anforderungen

Die gemäß Artikel 8 Unterabsatz 3 Buchstabe i) und Artikel 10 Absatz 1 vorzulegenden ärztlichen oder klinischen Angaben müssen es ermöglichen, sich ein wissenschaftlich ausreichend fundiertes Urteil darüber zu bilden, ob das Arzneimittel den Kriterien für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen genügt. Aus diesem Grunde müssen die Ergebnisse aller ärztlichen und klinischen Prüfungen, und zwar sowohl die günstigen als auch die ungünstigen Ergebnisse, vorgelegt werden.

Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxikologische Versuche am Tier vorangehen, die entsprechend den Anforderungen von Teil 3 dieses Anhangs durchgeführt worden sind. Der Prüfer muß sich über das Ergebnis der toxikologischen und pharmakologischen Versuche unterrichten, und der Antragsteller muß dem Prüfer wenigstens die Information für Prüfer zur Verfügung stellen, die alle einschlägigen Daten enthält, die vor Beginn der klinischen Prüfung, einschließlich chemischer, pharmakologischer und biologischer Daten, toxikologischer, pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Daten vom Tier bekannt sind und die die Ergebnisse vorangegangener klinischer Prüfungen enthalten. Die Daten sollten ausreichend sein, um Art, Umfang und Dauer der vorgeschlagenen Prüfung zu rechtfertigen; die vollständigen pharmakologischen und toxikologischen Berichte sind auf Anfrage vorzulegen. Bei Verwendung von Material menschlichen oder tierischen Ursprungs sind vor Versuchsbeginn alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen um sicherzustellen, daß keine Krankheitserreger übertragen werden.

B. Durchführung der Prüfungen

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

1. *Gute klinische Praxis*

1.1. Planung, Durchführung und Berichterstattung sämtlicher Phasen der Prüfung, einschließlich Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, müssen im Einklang mit der guten klinischen Praxis erfolgen.

1.2. Alle klinischen Studien sind im Einklang mit den in der geltenden revidierten Fassung der Erklärung von Helsinki niedergelegten ethischen Grundsätzen durchzuführen. Prinzipiell ist von jeder Versuchsperson die freiwillige Einwilligung nach Aufklärung einzuholen und zu belegen.

Der Prüfplan, die Beschreibung des Ablaufs der Prüfung (einschließlich der biometrischen Planung) und die entsprechende Dokumentation sind vom Sponsor und/oder Prüfer der zuständigen Ethikkommission zur Stellungnahme vorzulegen. Mit den Studien kann erst begonnen werden, wenn die Stellungnahme dieser Kommission schriftlich vorliegt.

1.3. Im voraus erstellte systematische schriftlich niedergelegte Anweisungen für die Organisation, Durchführung, Sammlung, Dokumentation und Überprüfung der Daten aus klinischen Prüfungen sind erforderlich.

1.4. Bei radioaktiven Arzneimitteln sind die klinischen Prüfungen unter der Leitung eines Arztes durchzuführen, der befugt ist, Radionuklide zu medizinischen Zwecken einzusetzen.

2. *Aufbewahrung der Daten*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels sorgt für die Aufbewahrung der Unterlagen.

a) Der Prüfer muß dafür Sorge tragen, daß die Identifizierungscodes für mindestens 15 Jahre nach Abschluß oder Abbrechen der Prüfung aufbewahrt werden;

b) die Krankenblätter und andere Originaldaten müssen über den längstmöglichen Zeitraum, den das Krankenhaus, die Institution oder die private Praxis gestattet, aufbewahrt werden;

c) der Sponsor oder spätere Genehmigungsinhaber muß alle Versuchsunterlagen so lange aufbewahren, wie das Arzneimittel zugelassen ist. Diese umfassen

   — den Prüfplan mit der Begründung, den Zielen der biometrischen Planung und der Methodik der Prüfung unter Abgabe der Bedingungen, unter denen die Prüfung durchgeführt und überwacht wird, sowie Einzelheiten über das verwendete Prüfpräparat, die Referenzsubstanz und/oder das Placebo,

   — Standard operating procedures (SOP),

   — alle schriftlichen Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren,

— Information für Prüfer,

— Prüfbogen für jede Versuchsperson,

— Abschlußbericht,

— gegebenenfalls Audit-Zertifikat(e);

d) der Abschlußbericht wird vom Sponsor oder dem künftigen Genehmigungsinhaber weitere fünf Jahre aufbewahrt, nachdem das Arzneimittel nicht mehr zugelassen ist.

Gehen die Daten in andere Hände über, so ist dies zu dokumentieren.

Alle Angaben und Unterlagen sind den zuständigen Behörden auf Anfrage zur Verfügung zu stellen.

C. Vorlage der Ergebnisse

1. Die Angaben über ärztliche oder klinische Versuche müssen so ausführlich sein, daß sie eine objektive Beurteilung gestatten:

— Protokoll, einschließlich Begründung, Zielen und biometrischer Planung sowie Methodik der Prüfung, zusammen mit den Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und überwacht wird, sowie Einzelheiten über das verwendete Prüfpräparat;

— gegebenenfalls Audit-Zertifikat(e);

— die Liste des bzw. der Prüfer; jeder Prüfer muß seinen Namen, seine Anschrift, seine Qualifikationen und die Krankenhausstellung sowie den Ort der Prüfung angeben und die Angaben für jeden einzelnen Patienten vorlegen, einschließlich der Prüfbögen jeder Versuchsperson;

— vom Prüfer unterzeichneter Abschlußbericht. Für Multicenterstudien unterzeichnen alle Prüfer oder der koordinierende Prüfer.

2. Die obengenannten Angaben zu den klinischen Prüfungen sind den zuständigen Behörden vorzulegen. Allerdings kann der Antragsteller in Abstimmung mit den zuständigen Behörden Teile dieser Angaben fortlassen. Vollständige Unterlagen sind auf Anfrage unverzüglich vorzulegen.

3. Die klinischen Beobachtungen sind für jeden Versuch zusammenzufassen; dabei ist anzugeben:

a) Zahl der behandelten Patienten unter Angabe des Geschlechts;

b) Auswahl und Zusammensetzung der Untersuchungs- und Vergleichsgruppen nach Alter;

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

c) Zahl der Patienten, bei denen die Versuche vor ihrer Beendigung unterbrochen wurden, sowie Gründe hierfür;

d) bei kontrollierten Versuchen, die unter vorstehenden Bedingungen durchgeführt wurden, Angaben darüber, ob die kontrollierte Versuchsgruppe:

— keiner Therapie unterworfen wurde,

— ein Placebo erhalten hat,

— ein anderes Arzneimittel mit bekannter Wirkung erhalten hat,

— eine andere Behandlung als medikamentöse Therapie erhalten hat;

e) Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen;

f) nähere Angaben darüber, ob sich in der Gruppe Risikopatienten befinden (alte Leute, Kinder, schwangere und menstruierende Frauen), oder Patienten, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besonders zu berücksichtigen ist;

g) Parameter oder Bewertungskriterien bezüglich der Wirksamkeit und die entsprechenden Ergebnisse;

h) statistische Beurteilung der Ergebnisse, wenn diese in der Planung der Versuche mit einbegriffen ist, sowie der Variabilität.

4. Ferner obliegt es dem Versuchsleiter, seine Schlußfolgerungen zu ziehen und sich im Rahmen des Versuchs über folgendes zu äußern: die Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit unter Angabe aller zweckdienlichen Einzelheiten über Heilanzeigen und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Dauer der Behandlung sowie gegebenenfalls über besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung und über die klinischen Symptome bei Überdosierung. Bei einem Ringversuch muß der Versuchsleiter in seinen Schlußfolgerungen im Namen aller beteiligten Laboratorien zu der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Prüfpräparates Stellung nehmen.

5. Darüber hinaus muß der Versuchsleiter in jedem Fall seine Beobachtungen zu folgenden Punkten mitteilen:

a) etwaige Zeichen einer Gewöhnung, Toxikomanie und Entwöhnung;

b) festgestellte Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln;

c) Kriterien, anhand deren bestimmte Patienten von den Versuchen ausgeschlossen wurden;

d) alle Todesfälle, die während des Versuchs oder in der Folgezeit auftraten.

6. Angaben über neue Stoffkombinationen müssen den für ein neues Arzneimittel geforderten Angaben entsprechen, wobei die Stoffkombinationen in bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu rechtfertigen sind.

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

(8)

7. Sofern Auskünfte ganz oder teilweise fehlen, muß eine Begründung gegeben werden. Treten während der Versuche unvorhergesehene Wirkungen auf, so müssen weitere vorklinische toxikologische und pharmakologische Versuche durchgeführt und überprüft werden.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Ist das Arzneimittel für eine langfristige Anwendung bestimmt, so müssen Angaben über etwaige Veränderungen der pharmakologischen Wirkung bei wiederholter Verabreichung gemacht und die Dosierung über einen längeren Zeitraum festgelegt werden.

D. Klinische Pharmakologie

1. *Pharmakodynamik*

Die pharmakodynamische Wirkung, die einen Rückschluß auf die Wirksamkeit erlaubt, ist darzulegen, einschließlich

— der Dosis/Wirkungrelation und ihr zeitlicher Verlauf;

— Begründung der Dosierung und Verabreichungsbedingungen;

— Wirkungsweise, sofern möglich.

Die nicht mit der Wirksamkeit in Korrelation stehende pharmakodynamische Wirkung ist zu beschreiben.

Der Nachweis einer pharmakodynamischen Wirkung an Menschen reicht allein nicht aus, um Schlußfolgerungen bezüglich einer etwaigen therapeutischen Wirkung zu ziehen.

2. *Pharmakokinetik*

Folgende pharmakokinetischen Merkmale sind zu beschreiben:

— Resorption (Geschwindigkeit und Ausmaß);

— Verteilung;

— Stoffwechsel;

— Exkretion.

Klinisch bedeutsame Faktoren, einschließlich der Bedeutung der kinetischen Daten für das Dosierungsschema, insbesondere bei Risikopatienten sowie die Unterschiede zwischen den Menschen und den bei den vorklinischen Untersuchungen eingesetzten Tierarten sind zu beschreiben.

3. *Wechselwirkungen*

75/318/EWG
Anhang
(geändert durch
91/507/EWG Art. 1)
(angepaßt)

Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Wenn eine pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen der Substanz und häufig gleichzeitig genommenen anderen Arzneimitteln oder Substanzen wie Alkohol, Koffein, Tabak oder Nikotin besteht oder wahrscheinlich ist, ist diese zu beschreiben und/oder zu diskutieren, insbesondere im Hinblick auf ihre klinische Relevanz und in bezug auf die Angaben zu medizinischen Wechselwirkungen in der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale gemäß Artikel 11 Nr. 5.6.

E. Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Die Feststellung der Bioverfügbarkeit ist in allen Fällen durchzuführen, in denen sie erforderlich ist, d. h. wenn z. B. eine geringe therapeutische Breite besteht und wenn die vorangegangenen Tests Anomalien aufgezeigt haben, die zu den pharmakokinetischen Eigenschaften, wie variable Resorption, in Beziehung gesetzt werden können.

Ferner ist die Bioverfügbarkeit festzustellen, wenn dies erforderlich ist, um die Bioäquivalenz für das Arzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) nachzuweisen.

F. Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

1. Generell müssen die klinischen Prüfungen als kontrollierte klinische Versuche und möglichst randomisiert durchgeführt werden; jede andere Anordnung ist zu rechtfertigen. Die Kontrollbehandlung bei den Prüfungen wird von Fall zu Fall verschieden sein und durch ethische Erwägungen mitbestimmt werden; so kann der Wirksamkeitsvergleich zwischen einem neuen Arzneimittel und einem bereits bekannten bisweilen einem Wirkungsvergleich mit einem Placebo vorzuziehen sein.

Soweit möglich müssen, vor allem bei Prüfungen, bei denen die Wirkung des Arzneimittels nicht objektiv meßbar ist, Maßnahmen, einschließlich Randomisierung und Verblindung, getroffen werden, um Verzerrungen zu vermeiden.

2. Der Prüfplan muß eine ausführliche Beschreibung der anzuwendenden statistischen Methoden, die Anzahl und Gründe für die Einbeziehung von Patienten (einschließlich Berechnungen des statistischen Werts der Prüfung), die anzuwendende Signifikanz und eine Beschreibung der statistischen Einheit enthalten. Die zur Vermeidung von Verzerrungen, insbesondere Randomisierungsmethoden, angewandten Maßnahmen sind zu dokumentieren. Eine ordnungsgemäß durchgeführte Untersuchung darf nicht durch einen Versuch mit einer großen Patientenzahl ersetzt werden.

3. Erklärungen von Klinikern über die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die nicht ausreichend wissenschaftlich untermauert sind, können nicht als stichhaltige Beweise angesehen werden.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

4. Der Wert der Angaben über die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch wird stark erhöht, wenn die Angaben von verschiedenen qualifizierten und unabhängigen Wissenschaftlern stammen.

5. Für Impfstoffe und Seren sind der immunologische Status sowie das Alter der Versuchspopulation und die lokale Epidemiologie von entscheidender Bedeutung und müssen während der Prüfung überwacht und vollständig beschrieben werden.

Für lebende, abgeschwächte Impfstoffe sind die klinischen Prüfungen so anzulegen, daß eine potentielle Übertragung der immunisierenden Substanz von geimpften auf nichtgeimpfte Personen aufgezeigt wird. Sofern eine Übertragung möglich ist, sind die genotypische und phenotypische Stabilität der immunisierenden Substanz zu untersuchen.

Für Impfstoffe und immunologische Arzneimittel schließen die Folgeuntersuchungen geeignete immunologische Untersuchungen ein, sowie gegebenenfalls die Bestimmung der Antikörper.

6. Die Angemessenheit der verschiedenen Prüfungen zur Beurteilung der Unbedenklichkeit und die Validierung der Bewertungsmethoden sind in dem Sachverständigengutachten zu erörtern.

7. Alle unerwünschten Ereignisse, einschließlich abnormer Laborwerte, sind einzeln darzulegen und zu erörtern, insbesondere:

— als Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse

— und geordnet nach der Art, Schwere und Kausalität.

8. Eine kritische Beurteilung der Unbedenklichkeit unter Berücksichtigung nachteiliger Reaktionen muß erfolgen in bezug auf:

— die zu behandelnde Krankheit;

— andere therapeutische Ansätze;

— besondere Merkmale in Subgruppen von Patienten;

— vorklinische Daten zur Toxikologie und Pharmakologie.

9. Für die Anwendungsbedingungen sind Empfehlungen im Hinblick auf eine Verminderung des Auftretens von Nebenwirkungen vorzulegen.

G. Dokumentation für Anträge in außergewöhnlichen Umständen

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

Sofern ein Antragsteller nachweisen kann, daß er aus folgenden Gründen in bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann, weil

— die Indikation, für die das Arzneimittel bestimmt ist, so selten vorkommt, daß dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Angaben vorzulegen,

— beim jeweiligen Stand der Wissenschaft es nicht möglich ist, vollständige Auskünfte zu erteilen, oder

— die allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos es nicht gestatten, diese Angaben zu beschaffen,

kann die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit folgenden Auflagen erteilt werden:

a) Der Antragsteller führt innerhalb eines von der zuständigen Behörde festgelegten Zeitraums ein bestimmtes Versuchsprogramm durch, dessen Ergebnisse die Grundlage einer Neubeurteilung des Nutzen/Risikoprofils bilden;

b) das Arzneimittel darf nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden; gegebenenfalls darf es nur unter strenger ärztlicher Kontrolle, möglicherweise in Krankenhäusern, verabreicht werden; radioaktive Arzneimittel werden nur von dazu befugten Personen verabreicht;

c) in der Packungsbeilage und in der für Ärzte bestimmten Information müssen diese darauf aufmerksam gemacht werden, daß für bestimmte namentlich bezeichnete Gebiete noch keine ausreichenden Angaben über das betreffende Arzneimittel vorliegen.

H. Erkenntnisse nach dem Inverkehrbringen

1. Ist das Arzneimittel bereits in anderen Ländern in den Verkehr gebracht worden, so sind die mitgeteilten Nebenwirkungen des betreffenden Arzneimittels und der denselben oder dieselben Wirkstoffe enthaltenden Arzneimittel zur Anwendungsrate in Relation zu setzen. Informationen zu Untersuchungen über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels, die auf internationaler Ebene durchgeführt wurden, sind einzubeziehen.

In diesem Sinne ist eine Nebenwirkung eine schädliche und unbeabsichtigte Wirkung, die bei Dosierungen auftritt die normalerweise beim Menschen prophylaktisch, zu Diagnosezwecken oder zur Behandlung von Krankheiten bzw. zur Änderung einer physiologischen Funktion angewandt werden.

75/318/EWG Anhang (geändert durch 91/507/EWG Art. 1) (angepaßt)

2. Bei in anderen Ländern bereits in Verkehr gebrachten Impfstoffen sind, sofern verfügbar, Angaben über die Kontrolle geimpfter Personen im Vergleich zu nichtgeimpften Personen vorzulegen, um die Verbreitung der Krankheit zu bewerten.

3. Für immunologische Arzneimittel ist die Reaktion erhöhter Antigenbelastung festzustellen.

ANHANG II
TEIL A

aufgehobene Richtlinien
(nach Artikel 130)

Richtlinie 65/65/EWG des Rates (ABl. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369/65)

Richtlinie 66/454/EWG des Rates (ABl. 144 vom 5. 8. 1966, S. 2658/66)

Richtlinie 75/319/EWG des Rates (ABl. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13)

Richtlinie 83/570/EWG des Rates (ABl. L 332 vom 28. 11. 1983, S. 1)

Richtlinie 87/21/EWG des Rates (ABl. L 15 vom 17. 1. 1987, S. 36)

Richtlinie 89/341/EWG des Rates (ABl. L 142 vom 25. 5. 1989, S. 11)

Richtlinie 92/27/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30. 4. 1992, S. 8)

Richtlinie 93/39/EWG des Rates (ABl. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 22)

Richtlinie 75/318/EWG des Rates (ABl. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 1)

Richtlinie 83/570/EWG des Rates

Richtlinie 87/19/EWG des Rates (ABl. L 15 vom 17. 1. 1987, S. 31)

Richtlinie 89/341/EWG des Rates

Richtlinie 91/507/EWG der Kommission (ABl. L 270 vom 26. 9. 1991, S. 32)

Richtlinie 93/39/EWG des Rates

Richtlinie 75/319/EWG des Rates

Richtlinie 78/420/EWG des Rates (ABl. L 123 vom 11. 5. 1978, S. 26)

Richtlinie 83/570/EWG des Rates

Richtlinie 89/341/EWG des Rates

Richtlinie 92/27/EWG des Rates

Richtlinie 93/39/EWG des Rates

Richtlinie 89/342/EWG des Rates (ABl. L 142 vom 25. 5. 1989, S. 14)

Richtlinie 89/343/EWG des Rates (ABl. L 142 vom 25. 5. 1989, S. 16)

Richtlinie 89/381/EWG des Rates (ABl. L 181 vom 28. 6. 1989, S. 44)

Richtlinie 92/25/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30. 4. 1992, S. 1)

Richtlinie 92/26/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30. 4. 1992, S. 5)

Richtlinie 92/27/EWG des Rates

Richtlinie 92/28/EWG des Rates (ABl. L 113 vom 30. 4. 1992, S. 13)

Richtlinie 92/73/EWG des Rates (ABl. L 297 vom 13. 10. 1992, S. 8)

TEIL B

Liste der Fristen für die Umsetzung in innerstaatliches Recht (nach Artikel 130)

Richtlinie	endgültiges Datum der Umsetzung
Richtlinie 65/65/EWG	31. Dezember 1966
Richtlinie 66/454/EWG	-------
Richtlinie 75/318/EWG	21. November 1976
Richtlinie 75/319/EWG	21. November 1976
Richtlinie 78/420/EWG	------
Richtlinie 83/570/EWG	31. Oktober 1985
Richtlinie 87/19/EWG	1. Juli 1987
Richtlinie 87/21/EWG	1. Juli 1987 1. Januar 1992[1]
Richtlinie 89/341/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 89/342/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 89/343/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 89/381/EWG	1. Januar 1992
Richtlinie 91/507/EWG	1. Januar 1992[2] 1. Januar 1995[3]
Richtlinie 92/25/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/26/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/27/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/28/EWG	1. Januar 1993
Richtlinie 92/73/EWG	31. Dezember 1993
Richtlinie 93/39/EWG	1. Januar 1994[4] 1. Januar 1998[5]

---

[1] Endgültiges Datum der Umsetzung für Griechenland, Spanien und Portugal.
[2] Mit Ausnahme des Abschnitts A Nr. 3.3 des zweiten Teils des Anhangs.
[3] Engültiges Datum der Umsetzung anwendbar auf Abschnitt A Nr. 3.3 des zweiten Teils des Anhangs.
[4] Mit Ausnahme von Artikel 1 Nr. 6.
[5] Endgültiges Datum der Umsetzung anwendbar auf Artikel 1 Nr. 7.

ANNHANG III
ENTSPRECHUNGSTABELLE

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 1 Nr. 1 bis 3	Art. 1 Nr. 1 bis 3										
Art. 1 Nr. 4			Anhang	Art. 1 Abs. 1 und 2							
Art. 1 Nr. 5											Art. 1
Art. 1 Nr. 6 bis 9					Art. 1 Abs. 2						
Art. 1 Nr. 10						Art. 1 Abs. 1					
Art. 1 Nr. 11 bis 14			Art. 29b								
Art. 1 Nr. 15 und 16							Art. 1 Abs. 2				
Art. 1 Nr. 17								Art. 1 Abs. 2 zweiter Satz			
Art. 1 Nr. 18 bis 24									Art. 1 Abs. 2		
Art. 1 Nr. 25			Art. 8 Unterabs. 1								
Art. 1 Nr. 26			Art. 10 Abs. 1								
Art. 2	Art. 2 Abs. 1										
Art. 3 Nr. 1 und 2	Art. 1 Nr. 4 und 5 Art. 2 Abs. 3 erster Gedankenstrich										
Art. 3 Nr. 3 und 4	Art. 2 Abs. 3 zweiter und dritter Gedankenstrich										
Art. 3 Nr. 5					Art. 1 Abs. 1						
Art. 3 Nr. 6						Art. 1 Abs. 2					

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 4 Abs. 1					Art. 1 Abs. 3						
Art. 4 Abs. 2						Art. 1 Abs. 3					
Art. 4 Abs. 3	Art. 3 Unterabs. 2										
Art. 4 Abs. 4	Art. 6										
Art. 5	Art. 2 Abs. 4										
Art. 6	Art. 3 Unterabs. 1										
Art. 7					Art. 2 zweiter Satz						
Art. 8 Abs. 1 und 2	Art. 4 Unterabs. 1 und 2										
Art. 8 Abs. 3 Buchstaben a) bis e)	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 1 bis 5	Art. 1 Unterabs. 1									
Art. 8 Abs. 3 Buchstaben f) bis i)	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 6 bis 8.1										
Art. 8 Abs. 3 Buchstaben j) bis l)	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 9 bis 11										
Art. 9					Art. 3						
Art. 10 Abs. 1	Art. 4 Unterabs. 3 Nr. 8.2										
Art. 10 Abs. 2		Art. 1 Unterabs. 2									
Art. 11 Nr. 1 bis 5.3	Art. 4a Nr. 1 bis 5.3										
Art. 11 Nr. 5.4	Art. 4a Nr. 5.4			Art. 3							
Art. 11 Nr. 5.5 bis 6.4	Art. 4a Nr. 5.5 bis 6.4										
Art. 11 Nr. 6.5	Art. 4a Nr. 6.6										
Art. 11 Nr. 7	Art. 4a Nr. 6.5										
Art. 11 Nr. 8 und 9					Art. 4						
Art. 12 Abs. 1			Art. 1								
Art. 12 Abs. 2 und 3			Art. 2								
Art. 13											Art. 6 Abs. 1 und 2

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 14 Abs. 1 und 2											Art. 7 Abs. 1 und 4
Art. 14 Abs. 3											Art. 4 Unterabs. 2
Art. 15											Art. 8
Art. 16											Art. 9
Art. 17	Art. 7										
Art. 18	Art. 7a										
Art. 19			Art. 4								
Art. 20			Art. 5								
Art. 21	Art. 4b										
Art. 22	Art. 10 Abs. 2										
Art. 23	Art. 9a										
Art. 24	Art. 10 Abs. 1										
Art. 25	Art. 9										
Art. 26	Art. 5										
Art. 27			Art. 8								
Art. 28 Abs. 1			Art. 9 Abs. 3								
Art. 28 Abs. 2			Art. 9 Abs. 1								
Art. 28 Abs. 3			Art. 9 Abs. 2								
Art. 28 Abs. 4			Art. 9 Abs. 4								
Art. 29			Art. 10								
Art. 30			Art. 11								
Art. 31			Art. 12								
Art. 32			Art. 13								
Art. 33			Art. 14 Abs. 1								

Vorliegende Richlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 34			Art. 14 Abs. 2 bis 4								
Art. 35			Art. 15								
Art. 36			Art. 15a								
Art. 37			Art. 15b								
Art. 38			Art. 15c								
Art. 39			Art. 14 Abs. 5								
Art. 40			Art. 16								
Art. 41			Art. 17								
Art. 42			Art. 18								
Art. 43			Art. 20 Abs. 1								
Art. 44			Art. 20 Abs. 2								
Art. 45			Art. 20 Abs. 3								
Art. 46			Art. 19								
Art. 47			Art. 19a								
Art. 48			Art. 21								
Art. 49			Art. 23								
Art. 50			Art. 24								
Art. 51 Abs. 1 und 2			Art. 22 Abs. 1								
Art. 51 Abs. 3			Art. 22 Abs. 2								
Art. 52			Art. 25								
Art. 53											Art. 3
Art. 54									Art. 2 Abs. 1		
Art. 55									Art. 3		

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 56									Art. 4 Abs. 1		
Art. 57									Art. 5 Abs. 2		
Art. 58									Art. 6		
Art. 59									Art. 7 Abs. 1 und 2		
Art. 60									Art. 5 Abs. 1 und Art. 9		
Art. 61									Art. 10 Abs. 1 bis 4		
Art. 62									Art. 2 Abs. 2 und Art. 7 Abs. 3		
Art. 63 Abs. 1									Art. 4 Abs. 2		
Art. 63 Abs. 2									Art. 8		
Art. 63 Abs. 3									Art. 10 Abs. 5		
Art. 64									Art. 11 Abs. 1		
Art. 65									Art. 12		
Art. 66					Art. 5						
Art. 67					Art. 6 Abs. 1						
Art. 68											Art. 2 Abs. 2
Art. 69											Art. 7 Abs. 2 und 3
Art. 70								Art. 2			
Art. 71								Art. 3			
Art. 72								Art. 4			
Art. 73								Art. 5 Abs. 1			
Art. 74								Art. 5 Abs. 2			

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 75								Art. 6 Abs. 2			
Art. 76							Art. 2				
Art. 77							Art. 3				
Art. 78							Art. 4 Abs. 1				
Art. 79							Art. 5				
Art. 80							Art. 6				
Art. 81							Art. 7				
Art. 82							Art. 8				
Art. 83							Art. 9				
Art. 84							Art. 10				
Art. 85										Art. 3 Abs. 6 zweiter Satz	
Art. 86										Art. 1 Abs. 3 und 4	
Art. 87										Art. 2	
Art. 88										Art. 3 Abs. 1 bis 6 erster Satz	
Art. 89										Art. 4	
Art. 90										Art. 5	
Art. 91										Art. 6	
Art. 92										Art. 7	
Art. 93										Art. 8	
Art. 94										Art. 9	
Art. 95										Art. 10	
Art. 96										Art. 11	

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 97 Abs. 1 bis 4										Art. 12 Abs. 1 und 2	
Art. 97 Abs. 5										Art. 12 Abs. 4	
Art. 98										Art. 13	
Art. 99										Art. 14	
Art. 100											Art. 6 Abs. 3
Art. 101		Art. 29e									
Art. 102		Art. 29a									
Art. 103		Art. 29c									
Art. 104		Art. 29d									
Art. 105		Art. 29f									
Art. 106		Art. 29g									
Art. 107		Art. 29h									
Art. 108		Art. 29i									
Art. 109					Art. 3 Nr. 1, 2 und 3						
Art. 110					Art. 3 Nr. 4						
Art. 111 Abs. 1		Art. 26 Unterabs. 1 und 2									
Art. 111 Abs. 2			Art. 4 Abs. 1								
Art. 111 Abs. 3		Art. 26 Unterabs. 3									
Art. 112	Art. 8	Art. 27									
Art. 113			Art. 4 Abs. 2		Art. 4 Abs. 2						
Art. 114 Abs. 1			Art. 4 Abs. 3								
Art. 114 Abs. 2					Art. 4 Abs. 3						
Art. 115					Art. 4 Abs. 1						
Art. 116	Art. 11										
Art. 117		Art. 28									

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Art. 118			Art. 29								
Art. 119											Art. 4 Unterabs. 1
Art. 120		Art. 2b									
Art. 121		Art. 2a Unterabs. 1									
Art. 122			Art. 37a								
Art. 123			Art. 37b								
Art. 124			Art. 30								
Art. 125			Art. 33								
Art. 126											Art. 5
Art. 127	Art. 12		Art. 31				Art. 4 Abs. 2		Art. 11 Abs. 2	Art. 12 Abs. 3	
Art. 128 Unterabs. 1	Art. 21										
Art. 128 Unterabs. 2			Art. 32								
Art. 129			Art. 28a								
Art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 131	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 132	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Vorliegende Richtlinie	65/65/EWG	75/318/EWG	75/319/EWG	89/342/EWG	89/343/EWG	89/381/EWG	92/25/EWG	92/26/EWG	92/27/EWG	92/28/EWG	92/73/EWG
Anhang I		Anhang									
Anhang II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anhang III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

ISSN 0254-1467

KOM(1999) 315 endg.

DOKUMENTE

DE **05 15 02 01**

Katalognummer : CB-CO-99-320-DE-C

Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften
L-2985 Luxemburg