

## I

(Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

**VERORDNUNG (EG) Nr. 1084/2003 DER KOMMISSION**

vom 3. Juni 2003

**über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde**

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel <sup>(1)</sup>, insbesondere auf Artikel 35 Absatz 1,

gestützt auf die Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel <sup>(2)</sup>, insbesondere auf Artikel 39 Absatz 1,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Erfahrungen, die in der Praxis mit der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde <sup>(3)</sup>, in der Fassung der Verordnung (EG) Nr. 1146/98 <sup>(4)</sup> gemacht wurden, geben Anlass zu einer Vereinfachung des Verfahrens für Zulassungsänderungen.
- (2) Einige der in der Verordnung (EG) Nr. 541/95 festgelegten Verfahren sollten daher angepasst werden, ohne dabei von den allgemeinen Grundsätzen abzuweichen, auf denen diese Verfahren beruhen.
- (3) Infolge des Erlasses der Richtlinien 2001/82/EG und 2001/83/EG, durch die die gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften in den Bereichen Human- und Tierarzneimittel kodifiziert wurden, ist es angezeigt, die Verweise auf die Bestimmungen dieser Rechtsvorschriften zu aktualisieren.

(4) Diese Verordnung sollte auch weiterhin für die Prüfung der Anträge auf Änderung von Zulassungen gelten, die gemäß der Richtlinie 87/22/EWG des Rates <sup>(5)</sup>, aufgehoben durch die Richtlinie 93/41/EWG <sup>(6)</sup>, erteilt wurden.

(5) Es ist angezeigt, ein vereinfachtes rasches Mitteilungsverfahren vorzusehen, das die Einführung bestimmter geringfügiger Änderungen gestattet, welche die zulassungsgemäße Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen, ohne dass der Referenzmitgliedstaat zuvor eine Bewertung vornimmt. Bei anderen Typen geringfügiger Änderungen sollte jedoch eine Bewertung der vorgelegten Unterlagen durch den Referenzmitgliedstaat auch weiterhin erforderlich bleiben.

(6) In den Fällen, in denen das Bewertungsverfahren bestehen bleibt, sollte der Referenzmitgliedstaat das Dossier im Namen aller betroffenen Mitgliedstaaten bewerten, um so Doppelarbeit zu vermeiden.

(7) Es ist zweckdienlich, die einzelnen Typen geringfügiger Änderungen danach zu unterscheiden, welche Bedingungen zu erfüllen sind, um so festzulegen, welches Verfahren einzuhalten ist. Insbesondere ist genau festzulegen, für welchen Typ geringfügiger Änderungen keine vorauszuhaltende Bewertung nötig ist.

(8) Es ist erforderlich, klarer zu definieren, was unter einer „Erweiterung“ der Zulassung zu verstehen ist, wobei die Möglichkeit zur Einreichung eines eigenen vollständigen Zulassungsantrags für ein unter einem anderen Namen und mit einer anderen Zusammenfassung der Produktmerkmale bereits zugelassenes Arzneimittel erhalten bleiben muss.

<sup>(1)</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

<sup>(2)</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1.

<sup>(3)</sup> ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 7.

<sup>(4)</sup> ABl. L 159 vom 3.6.1998, S. 31.

<sup>(5)</sup> ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 38.

<sup>(6)</sup> ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 40.

- (9) Es ist angezeigt, den nationalen Behörden der Referenzmitgliedstaaten zu ermöglichen, die Frist für die Bewertung in dringenden Fällen zu verkürzen oder im Fall einer größeren Zulassungsänderung, die bedeutende Veränderungen nach sich zieht, diese Frist zu verlängern.
- (10) Für das Verfahren, das bei der Anordnung von Notfallmaßnahmen durch die zuständige Behörde einzuhalten ist, sollte ein klarer zeitlicher Rahmen vorgegeben werden.
- (11) Es sollte für eine weitere Klarstellung in Bezug auf eine Überarbeitung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage gesorgt werden; die in dieser Verordnung festgelegten Verfahren gelten jedoch nicht für Veränderungen der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die nicht auf Veränderungen der Zusammenfassung der Produktmerkmale zurückzuführen sind.
- (12) Zwecks Übersichtlichkeit ist es angezeigt, die Verordnung (EG) Nr. 541/95 zu ersetzen.
- (13) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen stehen im Einklang mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel und des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

#### Artikel 1

##### Gegenstand

In dieser Verordnung wird das Verfahren für die Prüfung von Mitteilungen über und von Anträgen auf Änderung einer Zulassung in folgenden Fällen geregelt: bei Arzneimitteln die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG geprüft wurden, bei Arzneimitteln, für die die Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 17 und 18 sowie Artikel 28 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. gemäß Artikel 21 und 22 sowie Artikel 32 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG in Anspruch genommen wurden, sowie bei Arzneimitteln, bei denen auf die Verfahren gemäß Artikel 32, 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. gemäß Artikel 36, 37 und 38 der Richtlinie 2001/82/EG verwiesen wurde.

#### Artikel 2

##### Anwendungsbereich

Diese Verordnung gilt nicht für:

- a) Erweiterungen von Zulassungen, bei denen die Bedingungen nach Anhang II dieser Verordnung erfüllt sind,
- b) Übertragungen einer Zulassung auf einen neuen Zulassungsinhaber,
- c) Veränderungen der Rückstandshöchstmenge gemäß der Definition in Artikel 1 Absatz 1 Buchstabe b) der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates<sup>(1)</sup>.

Die in Absatz 1 Buchstabe a) genannten Erweiterungen sind gemäß dem Verfahren nach Artikel 17 der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 21 der Richtlinie 2001/82/EG zu prüfen.

#### Artikel 3

##### Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung gelten folgende Begriffsbestimmungen:

1. Eine „Änderung einer Zulassung“ bezeichnet
  - a) bei Humanarzneimitteln eine inhaltliche Änderung der in Artikel 8 bis 12 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Unterlagen,
  - b) bei Tierarzneimitteln eine inhaltliche Änderung der in Artikel 12 bis 15 der Richtlinie 2001/82/EG genannten Unterlagen.
2. Eine „geringfügige Änderung“ des Typs IA oder des Typs IB bezeichnet eine Änderung, die in Anhang I aufgeführt ist und die dort genannten Bedingungen erfüllt.
3. Eine „größere Änderung“ des Typs II bezeichnet eine Änderung, die nicht als geringfügige Änderung oder Erweiterung der Zulassung eingestuft werden kann.
4. Ein „Referenzmitgliedstaat“ bezeichnet den Mitgliedstaat, der für ein bestimmtes Arzneimittel den Beurteilungsbericht vorgelegt hat, welcher als Grundlage für die in Artikel 1 genannten Verfahren diente, bzw. den Mitgliedstaat, den der Zulassungsinhaber hinsichtlich der Anwendung dieser Verordnung auswählte.
5. „Notfallmaßnahmen“ bezeichnen eine — aufgrund neuer, für die sichere Verwendung des Arzneimittels relevanter Informationen erforderliche — vorübergehende Änderung der Produktinformation insbesondere in Bezug auf einen oder mehrere folgende Punkte der Zusammenfassung der Produktmerkmale: Indikationen, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Zieltierarten und Wartezeiten.

<sup>(1)</sup> Abl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1.

#### Artikel 4

### Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IA

(1) Im Hinblick auf geringfügige Änderungen des Typs IA übermittelt der Zulassungsinhaber (nachstehend der „Inhaber“ genannt) den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen worden ist, gleichzeitig eine Mitteilung, der Folgendes beigefügt ist:

- a) alle erforderlichen Unterlagen, darunter auch jene, die infolge der Zulassungsänderung abgeändert werden,
- b) eine Liste der betroffenen Mitgliedstaaten und die Angabe des Referenzmitgliedstaats für das betreffende Arzneimittel,
- c) die fälligen Gebühren, die aufgrund der geltenden innerstaatlichen Vorschriften der betroffenen Mitgliedstaaten zu entrichten sind.

(2) Eine Mitteilung darf lediglich eine Änderung des Typs IA betreffen. Sollen mehrere Änderungen des Typs IA an einer einzigen Zulassung vorgenommen werden, ist für jede einzelne beantragte Änderung des Typs IA eine eigene Mitteilung zu übermitteln; in jeder dieser Mitteilungen ist auf die anderen Mitteilungen Bezug zu nehmen.

(3) Zieht eine Zulassungsänderung des Typs IA weitere Änderungen des Typs IA nach sich, kann abweichend von Absatz 2 für alle diese Änderungen eine einzige Mitteilung übermittelt werden. In dieser gemeinsamen Mitteilung ist zu beschreiben, wie die auseinander resultierenden Änderungen des Typs IA zusammenhängen.

(4) Ist infolge einer Änderung auch eine Überarbeitung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage erforderlich, so gilt dies als Teil der Änderung.

(5) Erfüllt die Mitteilung die in Absatz 1 bis 4 aufgeführten Bedingungen, bestätigt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats binnen 14 Tagen nach Erhalt der Mitteilung deren Gültigkeit und unterrichtet die übrigen zuständigen Behörden und den Inhaber darüber.

Jede betroffene zuständige Behörde aktualisiert die Zulassung, die gemäß Artikel 6 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 5 der Richtlinie 2001/82/EG erteilt worden ist, falls erforderlich.

#### Artikel 5

### Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IB

(1) Im Hinblick auf geringfügige Änderungen des Typs IB übermittelt der Inhaber den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen worden war, gleichzeitig eine Mitteilung, der Folgendes beigefügt ist:

- a) alle erforderlichen Unterlagen, darunter auch jene, die infolge der Zulassungsänderung abgeändert werden,
- b) eine Liste der betroffenen Mitgliedstaaten und die Angabe des Referenzmitgliedstaats für das betreffende Arzneimittel,
- c) die fälligen Gebühren, die aufgrund der geltenden innerstaatlichen Vorschriften der betroffenen Mitgliedstaaten zu entrichten sind.

(2) Eine Mitteilung darf lediglich eine Änderung des Typs IB betreffen. Sollen mehrere Änderungen des Typs IB an einer einzigen Zulassung vorgenommen werden, ist für jede einzelne beantragte Änderung des Typs IB eine eigene Mitteilung zu übermitteln; in jeder dieser Mitteilungen ist auf die anderen Mitteilungen Bezug zu nehmen.

(3) Zieht eine Zulassungsänderung des Typs IB weitere Änderungen des Typs IA oder des Typs IB nach sich, kann abweichend von Absatz 2 für all diese Änderungen eine einzige Mitteilung des Typs IB übermittelt werden. In dieser gemeinsamen Mitteilung ist zu beschreiben, wie die auseinander resultierenden Änderungen des Typs I zusammenhängen.

(4) Ist infolge einer Änderung auch eine Überarbeitung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage erforderlich, so gilt dies als Teil der Änderung.

(5) Erfüllt die Mitteilung die Bedingungen gemäß Absatz 1 bis 4, bestätigt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats den Erhalt einer gültigen Mitteilung und leitet das Verfahren gemäß Absatz 6 bis 11 ein.

(6) Hat die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats dem Inhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung die in Absatz 8 vorgesehene Stellungnahme übermittelt, kann davon ausgegangen werden, dass die mitgeteilte Änderung von allen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten angenommen worden ist.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats unterrichtet die anderen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten darüber.

(7) Jede betroffene zuständige Behörde aktualisiert die Zulassung, die gemäß Artikel 6 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 5 der Richtlinie 2001/82/EG erteilt worden ist, falls erforderlich.

(8) Ist die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats der Ansicht, dass die Mitteilung nicht akzeptiert werden kann, teilt sie dem mitteilenden Inhaber diesen Bescheid innerhalb der in Absatz 6 genannten Frist unter Angabe der Gründe mit.

(9) Der Inhaber kann innerhalb von 30 Tagen nach Eingang dieses Bescheids die Mitteilung so ändern, dass die geäußerten Einwände angemessen berücksichtigt sind. In diesem Fall gelten für die geänderte Mitteilung die Bestimmungen von Absatz 6 und 7.

(10) Nimmt der Inhaber keine Änderungen an der Mitteilung vor, gilt die Mitteilung als abgelehnt. Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats unterrichtet den Inhaber und die übrigen betroffenen zuständigen Behörden entsprechend.

(11) Innerhalb von 10 Tagen nach der in Absatz 10 genannten Unterrichtung können die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten oder der Inhaber zwecks Anwendung von Artikel 35 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. von Artikel 39 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG die Agentur mit dieser Frage befassen.

#### Artikel 6

### Genehmigungsverfahren für größere Änderungen des Typs II

(1) Im Hinblick auf größere Änderungen des Typs II übermittelt der Inhaber den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen worden ist, gleichzeitig einen Antrag, dem Folgendes beigelegt ist:

- a) die einschlägigen Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 8 bis 12 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 12 bis 15 der Richtlinie 2001/82/EG,
- b) die Daten zur Begründung der beantragten Änderung,
- c) alle infolge des Antrags geänderten Unterlagen,
- d) eine Ergänzung oder Aktualisierung der bestehenden Sachverständigengutachten/Überblicke/Zusammenfassungen, worin die beantragte Änderung berücksichtigt wird,
- e) eine Liste der Mitgliedstaaten, die von dem Antrag auf eine größere Änderung des Typs II betroffen sind, und die Angabe des Referenzmitgliedstaats für das betreffende Arzneimittel,
- f) die fälligen Gebühren, die aufgrund der geltenden innerstaatlichen Vorschriften der betroffenen Mitgliedstaaten zu entrichten sind.

(2) Ein Antrag darf sich auf lediglich eine Änderung des Typs II beziehen. Sollen mehrere Änderungen des Typs II an einer einzigen Zulassung vorgenommen werden, ist für jede einzelne beantragte Änderung ein eigener Antrag zu stellen; in jedem dieser Anträge wird auf die anderen Anträge Bezug genommen.

(3) Zieht eine Zulassungsänderung des Typs II weitere Änderungen nach sich, kann abweichend von Absatz 2 für alle diese Änderungen ein einziger Antrag gestellt werden. In diesem gemeinsamen Antrag ist zu beschreiben, wie die sich auseinander ergebenden Änderungen zusammenhängen.

(4) Ist infolge einer Änderung auch eine Überarbeitung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage erforderlich, so gilt dies als Teil der Änderung.

(5) Erfüllt der Antrag die Bedingungen nach Absatz 1 bis 4, unterrichten die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats unverzüglich über den Erhalt des gültigen Antrags.

(6) Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats unterrichtet die übrigen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten und den Inhaber über das Datum, an dem das Verfahren nach Absatz 7 bis 13 eingeleitet wird.

(7) Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats erstellt innerhalb von 60 Tagen nach Einleitung des Verfahrens einen Beurteilungsbericht und einen Entscheidungsentwurf, die den übrigen betroffenen zuständigen Behörden übermittelt werden.

Diese Frist kann verkürzt werden, wobei zu berücksichtigen ist, wie dringlich — insbesondere aufgrund von Sicherheitsaspekten — die Angelegenheit ist.

Diese Frist kann auch auf 90 Tage verlängert werden, und zwar bei Zulassungsänderungen, die sich auf Änderungen oder Ergänzungen der therapeutischen Indikationen beziehen.

Diese Frist wird auf 90 Tage verlängert, und zwar bei Zulassungsänderungen, die sich auf eine Änderung oder Ergänzung einer nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzten Zieltierart beziehen.

(8) Innerhalb der in Absatz 7 festgelegten Fristen kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats vom Inhaber verlangen, dass er innerhalb einer von dieser zuständigen Behörde festgelegten Frist zusätzliche Informationen vorlegt. Das Verfahren wird solange ausgesetzt, bis die zusätzlichen Informationen vorgelegt werden. In diesem Fall können die in Absatz 7 festgelegten Fristen um einen weiteren Zeitraum verlängert werden, der von der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats festzulegen ist.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats unterrichtet hiervon die übrigen betroffenen zuständigen Behörden.

(9) Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Entscheidungsentwurfs und des Beurteilungsberichts erkennen die anderen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten diesen Entscheidungsentwurf an und unterrichten hiervon die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats schließt daraufhin das Verfahren ab und unterrichtet hiervon die übrigen betroffenen zuständigen Behörden und den Inhaber.



(10) Jede betroffene zuständige Behörde ändert entsprechend dem in Absatz 9 genannten Entscheidungsentwurf die betreffende Zulassung, die gemäß Artikel 6 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 5 der Richtlinie 2001/82/EG erteilt worden ist, falls erforderlich.

(11) Entscheidungen über Zulassungsänderungen, die sich auf Unbedenklichkeitsaspekte beziehen, sind innerhalb eines bestimmten, zwischen der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats und dem Inhaber vereinbarten zeitlichen Rahmens und in Konsultation mit den übrigen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten umzusetzen.

(12) Falls innerhalb der in Absatz 9 festgelegten Frist eine oder mehrere zuständige nationale(n) Behörde(n) einer gegenseitigen Anerkennung des Entscheidungsentwurfs der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats nicht zustimmen kann (können), gilt das Verfahren von Artikel 35 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. von Artikel 39 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG.

(13) Sind die zuständigen Behörden der von dem Antrag betroffenen Mitgliedstaaten der Ansicht, dass die Zulassungsänderung nicht akzeptiert werden kann, kann der Inhaber innerhalb von 10 Tagen nach Abschluss des in Absatz 8 genannten Verfahrens die Agentur zwecks Anwendung von Artikel 35 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. von Artikel 39 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG mit der Angelegenheit befassen.

#### Artikel 7

### Grippeimpfstoffe für den Menschen

(1) Bei Änderungen der Zulassungen von Grippeimpfstoffen für den Menschen gilt das Verfahren nach Absatz 2 bis 5.

(2) Innerhalb von 30 Tagen nach Einleitung des Verfahrens erstellt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats anhand der in Modul 3 von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG genannten Unterlagen einen Beurteilungsbericht und einen Entscheidungsentwurf, die den übrigen betroffenen zuständigen Behörden übermittelt werden.

(3) Innerhalb der in Absatz 2 festgelegten Frist kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats vom Inhaber verlangen, dass er zusätzliche Informationen vorlegt. Sie unterrichtet hiervon die übrigen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten.

(4) Innerhalb von 12 Tagen nach Eingang des Entscheidungsentwurfs und des Beurteilungsberichts erkennen die übrigen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten diesen Entscheidungsentwurf an und unterrichten hiervon die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats.

(5) Der Inhaber übermittelt der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats und den übrigen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten spätestens 12 Tage nach Ablauf der in Absatz 4 festgelegten Frist die klinischen Daten sowie gegebenenfalls die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats bewertet diese Daten und erstellt innerhalb von 7 Tagen nach deren Erhalt den Entwurf für eine endgültige Entscheidung. Die übrigen betroffenen zuständigen Behörden erkennen den Entwurf der endgültigen Entscheidung an und nehmen binnen 7 Tagen nach dessen Eintreffen eine Entscheidung im Einklang mit diesem Entwurf für eine endgültige Entscheidung an.

(6) Wird von einer zuständigen Behörde im Laufe des in Absatz 2 bis 5 festgelegten Verfahrens eine die öffentliche Gesundheit betreffende Frage aufgeworfen, die ihrer Ansicht nach ein Hindernis für die gegenseitige Anerkennung der zu treffenden Entscheidung darstellt, gilt das Verfahren nach Artikel 35 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG.

#### Artikel 8

### Epidemien beim Menschen

Bei Ausbrechen einer von der Weltgesundheitsorganisation oder von der Gemeinschaft im Rahmen der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates<sup>(1)</sup> ordnungsgemäß festgestellten Grippeepidemie beim Menschen können die zuständigen Behörden die Änderung der Zulassung für Grippeimpfstoffe für den Menschen bereits nach Vorlage eines gültigen Antrags und vor Abschluss des in Artikel 7 festgelegten Verfahrens ausnahmsweise und vorläufig als angenommen betrachten. Während dieses Verfahrens können jedoch vollständige Daten zur klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorgelegt werden.

Bei Ausbrechen einer anderen Epidemie beim Menschen können Absatz 1 sowie Artikel 7 mit den nötigen Anpassungen Anwendung finden.

#### Artikel 9

### Notfallmaßnahmen

(1) Ergreift der Inhaber im Fall einer Gefährdung der öffentlichen Gesundheit oder der Tiergesundheit Notfallmaßnahmen, so unterrichtet er unverzüglich die zuständigen Behörden darüber. Erheben die zuständigen Behörden binnen 24 Stunden nach dieser Unterrichtung keinerlei Einwände, gelten die Notfallmaßnahmen als genehmigt.

Die Notfallmaßnahmen sind innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens durchzuführen, der mit den zuständigen Behörden vereinbart wird.

<sup>(1)</sup> ABl. L 268 vom 3.10.1998, S. 1.

Der entsprechende Änderungsantrag aufgrund der Notfallmaßnahmen ist unverzüglich und keinesfalls später als 15 Tage nach Einleitung der Notfallmaßnahmen bei den zuständigen Behörden zwecks Anwendung der Verfahren nach Artikel 6 einzureichen.

(2) Ordnen die zuständigen Behörden an, dass der Inhaber Notfallmaßnahmen ergreift, dann ist dieser verpflichtet, einen Antrag auf Änderung unter Berücksichtigung der von den zuständigen Behörden angeordneten Notfallmaßnahmen zu stellen.

Die Notfallmaßnahmen sind innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens durchzuführen, der mit den zuständigen Behörden vereinbart wird.

Der entsprechende Änderungsantrag aufgrund der Notfallmaßnahmen ist einschließlich angemessener Unterlagen zum Beleg der Änderung unverzüglich und keinesfalls später als 15 Tage nach Einleitung der Notfallmaßnahmen bei den zuständigen Behörden zwecks Anwendung der Verfahren nach Artikel 6 einzureichen.

Dieser Absatz gilt unbeschadet der Bestimmungen von Artikel 36 der Richtlinie 2001/83/EG und von Artikel 40 der Richtlinie 2001/82/EG.

#### Artikel 10

#### **Aufhebung**

Die Verordnung (EG) Nr. 541/95 wird aufgehoben.

Bezugnahmen auf die aufgehobene Verordnung gelten als Bezugnahmen auf die vorliegende Verordnung.

#### Artikel 11

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

Sie gilt ab dem 1. Oktober 2003.

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

Brüssel, den 3. Juni 2003.

*Für die Kommission*

Erkki LIIKANEN

*Mitglied der Kommission*

## ANHANG I

**VERZEICHNIS UND BEDINGUNGEN FÜR GERINGFÜGIGE ÄNDERUNGEN (TYP IA UND IB) EINER ZULASSUNG GEMÄSS ARTIKEL 3 BIS 5****Einleitende Anmerkungen**

Die Bezeichnungen der Zulassungsänderungen sind nummeriert, untergeordnete Kategorien sind durch Buchstaben und Ziffern in kleinerer Schriftgröße dargestellt. Die Bedingungen, nach denen eine Änderung entweder als Typ IA oder als Typ IB zu behandeln ist, werden für die einzelnen untergeordneten Kategorien angegeben und unter jeder Änderung aufgeführt.

Damit sämtliche Änderungen abgedeckt sind, müssen Anträge für auseinander resultierende oder parallele Zulassungsänderungen, die mit der beantragten Änderung in Zusammenhang stehen können, gleichzeitig gestellt werden, und die Verbindungen zwischen diesen Zulassungsänderungen müssen klar beschrieben werden.

Für Mitteilungen, die ein Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs umfassen und die für Änderungen die das Dossier betreffen, das zur Erlangung des Eignungszertifikats vorgelegt wurde, sind die für diese Änderungen erforderlichen Unterlagen bei der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines) einzureichen. Wird das Zertifikat im Anschluss an die Bewertung dieser Änderung überarbeitet, müssen alle betroffenen Zulassungen aktualisiert werden. In zahlreichen Fällen kann dies über die Anzeige einer Änderung des Typs IA erfolgen.

Unter einem biologischen Arzneimittel ist ein Arzneimittel zu verstehen, dessen Wirkstoff einen biologischen Stoff darstellt. Ein biologischer Stoff ist ein Stoff, der aus einer biologischen Quelle erzeugt oder gewonnen wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung eine Kombination aus physikalisch-chemisch-biologischer Prüfverfahren, dem Produktionsverfahren und seiner Kontrolle erforderlich sind.

Als biologische Arzneimittel gelten somit immunologische Arzneimittel und aus menschlichem Blut oder Blutplasma gewonnene Arzneimittel gemäß Artikel 1 Absatz 4 bzw. gemäß Artikel 1 Absatz 10 der Richtlinie 2001/83/EG, immunologische Tierarzneimittel gemäß Artikel 1 Absatz 7 der Richtlinie 2001/82/EG, Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates <sup>(1)</sup> fallen, und Arzneimittel für fortschrittliche Therapien gemäß Teil IV des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG.

Eine Änderung des Herstellungsprozesses für einen nicht eiweißhaltigen Bestandteil aufgrund einer späteren Einführung eines biotechnologischen Schrittes kann in Übereinstimmung mit den Bestimmungen für Zulassungsänderungen des Typs I Nr. 15 oder Nr. 21 erfolgen. Diese spezifische Zulassungsänderung lässt andere Zulassungsänderungen in diesem Anhang unberührt, die in diesem besonderen Zusammenhang angewendet werden können. Soll in ein Arzneimittel ein eiweißhaltiger Bestandteil aufgenommen werden, welcher durch einen biotechnologischen Prozess gewonnen wird, der in Teil A des Anhangs zur Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 verzeichnet ist, gilt die genannte Verordnung. Die gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften für spezifische Produktgruppen <sup>(2)</sup> sind einzuhalten.

Es ist nicht erforderlich, den zuständigen Behörden eine aktualisierte Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder eines nationalen Arzneibuchs eines Mitgliedstaates zu melden, wenn die Übereinstimmung mit der aktualisierten Monografie innerhalb von sechs Monaten nach ihrer Veröffentlichung umgesetzt wird und wenn im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ verwiesen wird.

Für die Zwecke dieses Dokuments hat der Begriff Prüfverfahren dieselbe Bedeutung wie Analyseverfahren bzw. der Begriff Grenzwerte dieselbe Bedeutung wie Akzeptanzkriterien.

Die Kommission erstellt im Benehmen mit den Mitgliedstaaten, der Agentur und den Betroffenen ausführliche Leitlinien für die vorzulegenden Unterlagen und veröffentlicht diese.

<sup>(1)</sup> ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

<sup>(2)</sup> Lebensmittel und Lebensmittelzutaten gemäß Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 43 vom 14.2.1997, S. 1), Lebensmittelfarbstoffe gemäß Richtlinie 94/36/EWG (ABl. L 237 vom 10.9.1994, S. 13), Lebensmittelzusatzstoffe gemäß Richtlinie 88/388/EWG des Rates (ABl. L 184 vom 15.7.1988, S. 61), Extraktionslösungsmittel gemäß Richtlinie 88/344/EWG (ABl. L 157 vom 24.6.1988, S. 28), zuletzt geändert durch Richtlinie 92/115/EWG (ABl. L 409 vom 31.12.1992, S. 31), und Lebensmittel oder Lebensmittelzutaten, die durch einen biotechnologischen Schritt gewonnen werden, der in die Herstellung/Produktion eingeführt wurde, müssen nicht als Zulassungsänderung mitgeteilt werden.

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ	
1.	Änderung des Namens und/oder der Anschrift des Zulassungsinhabers	IA	
	Bedingung: Der Zulassungsinhaber behält seine Rechtspersönlichkeit bei.		
2.	Änderung des Arzneimittelnamens	IB	
	Bedingung: Eine Verwechslung mit dem Namen eines existierenden Arzneimittels oder mit dem Internationalen Freinamen (INN) ist ausgeschlossen.		
3.	Änderung des Wirkstoffnamens	IA	
	Bedingung: Der Wirkstoff bleibt gleich.		
4.	Änderung des Namens und/oder der Anschrift eines Herstellers des Wirkstoffes, wenn kein Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs vorliegt	IA	
	Bedingung: Der Herstellungsstandort bleibt gleich.		
5.	Änderung des Namens und/oder der Anschrift eines Herstellers des Fertigarzneimittels	IA	
	Bedingung: Der Herstellungsstandort bleibt gleich.		
6.	Änderung des ATC-Codes		
a)	Humanarzneimittel	IA	
	Bedingung: Änderung im Anschluss an die Vergabe oder Änderung eines ATC-Codes durch die WHO.		
b)	Tierarzneimittel	IA	
	Bedingung: Änderung im Anschluss an die Vergabe oder Änderung eines ATC-vet.-Codes.		
7.	Ersetzen oder Hinzufügen eines Herstellungsstandortes für einen Teil des Prozesses oder für den gesamten Prozess zur Herstellung des Fertigarzneimittels		
a)	Umverpackungen für sämtliche Arten von Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2 (siehe unten)	IA
b)	Primärverpackungsstandort		
	1. Feste Darreichungsformen, z. B. Tabletten und Kapseln	Bedingungen: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Halbfeste oder flüssige Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Flüssige Darreichungsformen (Suspensionen und Emulsionen)	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Alle anderen Herstellungsschritte, mit Ausnahme der Chargenfreigabe ausgenommen	Bedingungen: 1, 2, 4, 5	IB



Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
Bedingungen: 1. Im Verlauf der letzten drei Jahre wurde eine zufrieden stellende Inspektion durch einen Inspektionsdienst eines EWR-Mitgliedstaates oder eines Landes durchgeführt, mit dem ein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) der Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) zwischen dem betreffenden Land und der EU getroffen wurde. 2. Der Standort ist ordnungsgemäß genehmigt (zur Herstellung der betreffenden Darreichungsform oder des betreffenden Produktes). 3. Es handelt sich nicht um ein steriles Produkt. 4. Es steht ein Validierungsschema zur Verfügung oder die Validierung der Herstellung am neuen Standort wurde in Übereinstimmung mit dem derzeitigen Protokoll anhand von mindestens drei im Produktionsmaßstab hergestellten Chargen erfolgreich durchgeführt. 5. Es handelt sich nicht um ein biologisches Arzneimittel.		
8. Änderung der Vorkehrungen zur Chargenfreigabe und der Qualitätskontrollprüfung am Fertigarzneimittel		
a) Ersetzen oder Hinzufügen eines Standortes, an dem die Chargenkontrolle/Prüfung stattfindet	Bedingungen: 2, 3, 4 (siehe unten)	IA
b) Ersetzen oder Hinzufügen eines für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers		
1. Ohne Chargenkontrolle/Prüfung	Bedingungen: 1, 2	IA
2. Mit Chargenkontrolle/Prüfung	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IA
Bedingungen: 1. Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller muss innerhalb des EWR ansässig sein. 2. Der Standort ist ordnungsgemäß genehmigt. 3. Es handelt sich nicht um ein biologisches Arzneimittel. 4. Der Methodentransfer vom alten auf den neuen Standort oder das neue Prüflabor ist erfolgreich abgeschlossen.		
9. Streichen eines Herstellungsstandortes (einschließlich für einen Wirkstoff, ein Zwischen- oder Fertigerzeugnis, eines Verpackungsstandortes, eines für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers, eines Standortes an dem die Chargenkontrolle erfolgt)		IA
Bedingungen: Keine		
10. Geringfügige Änderung des Herstellungsverfahrens des Wirkstoffs		IB
Bedingungen: 1. Es darf zu keiner Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften kommen. 2. Bei dem Wirkstoff handelt es sich nicht um einen biologischen Stoff. 3. Der Syntheseweg bleibt gleich, d.h. die Zwischenerzeugnisse bleiben gleich. Im Fall pflanzlicher Arzneimittel bleiben die geografische Herkunft, die Herstellung des pflanzlichen Stoffs und der Herstellungsweg gleich.		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
11. Änderung der Chargengröße des Wirkstoffs oder des Zwischenerzeugnisses		
a) Bis zum 10fachen der ursprünglichen Chargengröße, die bei Erteilung der Zulassung genehmigt wurde	Bedingungen: 1, 2, 3, 4 (siehe unten)	IA
b) Herabsetzung	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Um mehr als das 10fache der ursprünglichen Chargengröße, die bei Erteilung der Zulassung genehmigt wurde	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
Bedingungen:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Die Herstellungsmethoden werden nur insofern geändert, als dies durch die Heraufsetzung erforderlich wird, z. B. die Verwendung von Anlagen anderer Größe.</li> <li>Prüfergebnisse entsprechend den Spezifikationen sollen für mindestens zwei Chargen der vorgeschlagenen Chargengröße verfügbar sein.</li> <li>Bei dem Wirkstoff handelt es sich nicht um einen biologischen Stoff.</li> <li>Die Änderung beeinträchtigt nicht die Reproduzierbarkeit des Prozesses.</li> <li>Die Änderung soll nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung oder auf Haltbarkeitsbedenken zurückgehen.</li> </ol>		
12. Änderung der Spezifikation eines Wirkstoffs oder eines Ausgangsstoffs/Zwischenerzeugnisses/Reagens, der beim Prozess der Wirkstoffherstellung verwendet wird		
a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen eines neuen Prüfparameters für die Spezifikationen von einem:		
1. Wirkstoff	Bedingungen: 2, 4, 5	IB
2. Ausgangsstoff/Zwischenerzeugnis/Reagens, der beim Prozess der Wirkstoffherstellung verwendet wird	Bedingungen: 2, 4	IB
Bedingungen:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II).</li> <li>Die Änderung ist nicht das Ergebnis von unerwarteten Ereignissen in der Herstellung.</li> <li>Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen.</li> <li>Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.</li> <li>Bei dem Wirkstoff handelt es sich nicht um einen biologischen Stoff.</li> </ol>		
13. Änderung des Prüfverfahrens für einen Wirkstoff oder eines Ausgangsstoffs/Zwischenerzeugnisses/Reagens, der beim Prozess der Wirkstoffherstellung verwendet wird		
a) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens	Bedingungen: 1, 2, 3, 5 (siehe unten)	IA
b) Andere Änderung eines Prüfverfahrens, einschließlich Ersetzen oder Hinzufügen eines Prüfverfahrens	Bedingungen: 2, 3, 4, 5	IB

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
Bedingungen: 1. Die Analysenmethode soll gleich bleiben (z. B. sind eine andere Säulenlänge oder eine andere Temperatur erlaubt, jedoch kein anderer Säulentyp oder eine andere Methode); es sind keine neuen Verunreinigungen festzustellen. 2. Es wurden angemessene (Re-)Validierungsstudien in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt. 3. Durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, dass das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist. 4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet keine neuartige Nichtstandardtechnik oder eine neuartig verwendete Standardtechnik. 5. Bei dem Wirkstoff, Ausgangsstoff, Zwischenerzeugnis oder Reagens handelt es sich nicht um einen biologischen Stoff.		
14. Änderung in Bezug auf den Hersteller des Wirkstoffs oder eines im Prozess zur Wirkstoffherstellung verwendeten Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenerzeugnisses, wenn kein Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs verfügbar ist		
a) Standortänderung des bereits genehmigten Herstellers (Ersetzen oder Hinzufügen)	Bedingungen: 1, 2, 4 (siehe unten)	IB
b) Neuer Hersteller (Ersetzen oder Hinzufügen)	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
Bedingungen: 1. Die Spezifikationen (einschließlich prozessbegleitende Kontrollen und Analysenmethoden für alle Materialien), die Zubereitungsweise (einschließlich Chargengröße) und der detaillierte Syntheseweg sind mit denen der bereits erteilten Genehmigung identisch. 2. Umfasst ein Prozess die Verwendung von Material menschlichen oder tierischen Ursprungs, setzt der Hersteller keine neuen Lieferanten ein, für die eine Beurteilung der Virussicherheit oder der Übereinstimmung mit der geltenden Fassung der Hinweise über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs erforderlich ist. 3. Der derzeitige oder neue Hersteller des Wirkstoffs verwendet kein europäisches Drug Master File. 4. Die Änderung betrifft kein Arzneimittel, das einen biologischen Wirkstoff enthält.		
15. Vorlage eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats des Europäischen Arzneibuchs für einen Wirkstoff oder eines Ausgangsstoffs/Zwischenerzeugnisses/Reagens, der beim Prozess der Wirkstoffherstellung verwendet wird		
a) Von einem derzeit genehmigten Hersteller	Bedingungen: 1, 2, 4 (siehe unten)	IA
b) Von einem neuen Hersteller (Ersetzen oder Hinzufügen)		
1. Steriler Stoff	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
2. Andere Stoffe	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IA
c) Stoff in einem Tierarzneimittel zur Verabreichung an Tierarten mit TSE-Risiko	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
Bedingungen: 1. Die Freigabe- und Haltbarkeitsspezifikationen des Fertigarzneimittels bleiben gleich. 2. Sofern zutreffend, bleiben zusätzliche Spezifikationen (ergänzend zum Europäischen Arzneibuch) in Bezug auf Verunreinigungen und produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrößenprofile, polymorphe Form) unverändert. 3. Der Wirkstoff wird unmittelbar vor der Verwendung geprüft, falls kein Zeitraum für eine Wiederholungsprüfung (retest period) im Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs enthalten ist, oder falls keine Informationen zum Beleg des Zeitraums für eine Wiederholungsprüfung (retest period) vorgelegt werden. 4. Im Prozess zur Herstellung des Wirkstoffs, des Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenerzeugnisses werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, für die eine Beurteilung der Virussicherheit erforderlich ist.		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
16. Vorlage eines neuen oder aktualisierten TSE-Eignungszertifikats des Europäischen Arzneibuchs für einen Wirkstoff oder eines Ausgangsstoffs/Zwischenerzeugnisses/Reagens, der beim Prozess der Wirkstoffherstellung verwendet wird, für einen derzeit genehmigten Hersteller und einen derzeit genehmigten Herstellungsprozess		
a) Stoff in einem Tierarzneimittel zur Verabreichung an Tierarten mit TSE-Risiko	Bedingungen: Keine	IB
b) Andere Stoffe	Bedingungen: Keine	IA
17. Änderung		
a) „Retest period“ des Wirkstoffs	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IB
b) Bedingungen für die Lagerung des Wirkstoffs	Bedingungen: 1, 2	IB
Bedingungen: 1. Es wurden Haltbarkeitsstudien gemäß dem derzeit genehmigten Protokoll durchgeführt. Die Studien müssen belegen dass die zugelassenen Spezifikationen immer noch erfüllt werden. 2. Die Änderung soll nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung oder auf Haltbarkeitsbedenken zurückgehen. 3. Bei dem Wirkstoff handelt es sich nicht um einen biologischen Stoff.		
18. Ersetzen eines Hilfsstoffs durch einen vergleichbaren Hilfsstoff		IB
Bedingungen: 1. Der Hilfsstoff muss die gleichen Funktionsmerkmale aufweisen. 2. Das Freisetzungsprofil des neuen Produkts, das auf der Grundlage von mindestens zwei im Pilotmaßstab hergestellten Chargen ermittelt wurde, ist mit dem früheren Freisetzungsprofil 1 vergleichbar (keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Vergleichbarkeit, siehe „Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence“, Anhang II; die Grundsätze, die in diesen Leitlinien für Humanarzneimittel aufgestellt werden, sollen gegebenenfalls auch in Bezug auf Tierarzneimittel berücksichtigt werden). Für pflanzliche Arzneimittel, bei denen eine Freisetzungsprüfung gegebenenfalls nicht durchführbar ist, ist die Zerfallszeit des neuen Produkts mit der des alten vergleichbar. 3. Für den neuen Hilfsstoff werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, für die eine Beurteilung der Daten zur Virussicherheit erforderlich ist. Für Hilfsstoffe in einem Tierarzneimittel zur Verabreichung an Tierarten mit TSE-Risiko hat die zuständige Behörde eine Risikobewertung durchgeführt. 4. Die Änderung betrifft kein Arzneimittel, das einen biologischen Wirkstoff enthält. 5. Es wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von mindestens zwei im Pilot- bzw. Industriemaßstab hergestellten Chargen begonnen, dem Antragsteller stehen zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien zu Ende geführt werden. Von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer werden unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).		
19. Änderung der Spezifikationen eines Hilfsstoffs		
a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen eines neuen Prüfparameters für die Spezifikation	Bedingungen: 2, 4, 5	IB

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
Bedingungen: 1. Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II). 2. Die Änderung ist nicht das Ergebnis von unerwarteten Ereignissen in der Herstellung. 3. Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen. 4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik. 5. Die Änderung betrifft weder Zusatzstoffe für Impfstoffe noch biologische Hilfsstoffe.		
20. Änderung des Prüfverfahrens für einen Hilfsstoff		
a) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens	Bedingungen: 1, 2, 3, 5 (siehe unten)	IA
b) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens für einen biologischen Hilfsstoff	Bedingungen: 1, 2, 3	IB
c) Andere Änderungen eines Prüfverfahrens, einschließlich Ersetzen eines genehmigten Prüfverfahrens durch ein neues Prüfverfahren	Bedingungen: 2, 3, 4, 5	IB
Bedingungen: 1. Die Analysenmethode soll gleich bleiben (z. B. sind ein anderes Säulenmaß oder eine andere Temperatur erlaubt, jedoch kein anderer Säulentyp oder eine andere Methode); es sind keine neuen Verunreinigungen festzustellen. 2. Es wurden angemessene (Re-)Validierungsstudien in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt. 3. Durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, dass das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist. 4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik. 5. Bei dem Stoff handelt es sich nicht um einen biologischen Hilfsstoff.		
21. Vorlage eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats des Europäischen Arzneibuchs für einen Hilfsstoff		
a) Von einem derzeit genehmigten Hersteller	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
b) Von einem neuen Hersteller (Ersetzen oder Hinzufügen)		
1. Steriler Stoff	Bedingungen: 1, 2, 3	IB
2. Andere Stoffe	Bedingungen: 1, 2, 3	IA
c) Stoff in einem Tierarzneimittel zur Verabreichung an Tierarten mit TSE-Risiko	Bedingungen: 1, 2, 3	IB
Bedingungen: 1. Die Freigabe- und Haltbarkeitsspezifikationen des Fertigarzneimittels bleiben gleich. 2. Sofern zutreffend, bleiben zusätzliche Spezifikationen (ergänzend zum Europäischen Arzneibuch) in Bezug auf produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrößenprofile, polymorphe Form) unverändert. 3. Im Prozess zur Herstellung des Hilfsstoffs werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, für die eine Beurteilung der Virussicherheit erforderlich ist.		



Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
22. Vorlage eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats des Europäischen Arzneibuchs für einen Hilfsstoff in Bezug auf TSE		
a) Von einem derzeit genehmigten Hersteller oder einem neuen Hersteller (Ersetzen oder Hinzufügen)	Bedingungen: Keine	IA
b) Hilfsstoff in einem Tierarzneimittel zur Verabreichung an Tierarten mit TSE-Risiko	Bedingungen: Keine	IB
23. Änderung der Herkunft eines Hilfsstoffs oder Reagens: Umstellung von einem TSE-Risiko-Material auf ein pflanzliches oder synthetisches Material		
a) Hilfsstoff oder Reagens, der bzw. das bei der Herstellung eines biologischen Wirkstoffs oder der Herstellung eines Fertigarzneimittels mit biologischem Wirkstoff verwendet wird	Bedingungen: (siehe unten)	IB
b) Andere Fälle	Bedingungen: (siehe unten)	IA
Bedingung: Die Spezifikationen des Hilfsstoffs und die Freigabe- und Haltbarkeitsspezifikationen des Fertigarzneimittels bleiben gleich.		
24. Änderung der Synthese oder Gewinnung eines Hilfsstoffs, der nicht in einem Arzneibuch beschrieben ist (wenn in den Antragsunterlagen beschrieben)		
Bedingungen: 1. Keine Beeinträchtigung der Spezifikationen. Es darf zu keiner Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften kommen. 2. Es handelt sich nicht um einen biologischen Hilfsstoff.		
25. Änderung zur Erzielung der Übereinstimmung mit dem Europäischen Arzneibuch oder dem Arzneibuch eines Mitgliedstaates		
a) Änderung einer Spezifikation bzw. von Spezifikationen eines Stoffes, der früher nicht in das Europäische Arzneibuch aufgenommen war, zwecks Übereinstimmung mit dem Europäischen Arzneibuch oder dem Arzneibuch eines Mitgliedstaates		
1. Wirkstoff	Bedingungen: 1, 2 (siehe unten)	IB
2. Hilfsstoff	Bedingungen: 1, 2	IB
b) Änderung zwecks Übereinstimmung mit einer Aktualisierung der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates		
1. Wirkstoff	Bedingungen: 1, 2	IA
2. Hilfsstoff	Bedingungen: 1, 2	IA
Bedingungen: 1. Die Änderung erfolgt ausschließlich zur Übereinstimmung mit dem Arzneibuch. 2. Sofern zutreffend, bleiben Spezifikationen (ergänzend zum Europäischen Arzneibuch) in Bezug auf produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrößenprofile, polymorphe Form) unverändert.		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
26. Änderung der Spezifikationen der Primärverpackung des Fertigarzneimittels		
a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen eines neuen Prüfparameters	Bedingungen: 2, 4	IB
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II).</li> <li>Die Änderung ist nicht das Ergebnis von unerwarteten Ereignissen in der Herstellung.</li> <li>Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen.</li> <li>Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.</li> </ol>		
27. Änderung eines Prüfverfahrens für die Primärverpackung von Fertigarzneimitteln		
a) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
b) Andere Änderung eines Prüfverfahrens, einschließlich Ersetzen oder Hinzufügen eines Prüfverfahrens	Bedingungen: 2, 3, 4	IB
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Analysenmethode soll gleich bleiben (z. B. sind eine andere Säulenlänge oder eine andere Temperatur erlaubt, jedoch kein anderer Säulentyp oder eine andere Methode).</li> <li>Es wurden angemessene (Re-)Validierungsstudien in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt.</li> <li>Durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, dass das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.</li> <li>Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.</li> </ol>		
28. Änderung an einem Bestandteil des (Primär-)Verpackungsmaterials, der nicht mit dem Fertigarzneimittels in Berührung kommt (etwa die Farbe des Flip-off-Verschlusses, der Farbringcode auf Ampullen, eine Änderung des Nadelschutzes (anderer Kunststoff))		IA
<p>Bedingungen:</p> <p>Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigarzneimittels beeinflusst.</p>		
29. Änderung der qualitativen und/oder quantitativen Zusammensetzung des Primärverpackungsmaterials		
a) Halbfeste und flüssige Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 4 (siehe unten)	IB
b) Alle anderen Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IA
	Bedingungen: 1, 3, 4	IB

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
Bedingungen: 1. Es handelt sich nicht um ein biologisches oder steriles Produkt. 2. Die Änderung betrifft ausschließlich denselben Verpackungstyp und dasselbe Verpackungsmaterial (z. B. Blisterverpackung zu Blisterverpackung). 3. Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem zugelassenen Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften zumindest gleichwertig sein. 4. Es wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von mindestens zwei im Pilot- oder Industriemaßstab hergestellten Chargen begonnen. Dem Antragsteller stehen Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien zu Ende geführt werden. Von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer müssen unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt werden (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).		
30. Änderung (Ersetzen, Hinzufügen oder Streichen) bei den Lieferanten von Verpackungsbestandteilen oder -vorrichtungen (wenn in den Unterlagen genannt), Spacer für Dossierinhalatoren sind ausgeschlossen		
a) Streichen eines Lieferanten	Bedingungen: 1 (siehe unten)	IA
b) Ersetzen oder Hinzufügen eines Lieferanten	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
Bedingungen: 1. Es wird kein(e) Verpackungsbestandteil oder -Vorrichtung gestrichen. 2. Die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verpackungsbestandteile/der Vorrichtung bleibt gleich. 3. Die Spezifikationen und die Qualitätskontrollmethode sind mindestens gleichwertig. 4. Die Sterilisierungsmethode und -bedingungen bleiben gleich, sofern zutreffend.		
31. Änderung der prozessbegleitenden Prüfungen oder der während der Herstellung des Produkts angewendeten Grenzwerte		
a) Einengung der Grenzwerte für die prozessbegleitenden Prüfungen	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen neuer Prüfungen und Grenzwerte	Bedingungen: 2, 4	IB
Bedingungen: 1. Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II). 2. Die Änderung soll nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung oder auf Haltbarkeitsbedenken zurückgehen. 3. Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen. 4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.		
32. Änderung der Chargengröße des Enderzeugnisses		
a) Bis zum 10fachen der ursprünglichen Chargengröße, die bei Erteilung der Zulassung genehmigt wurde	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5 (siehe unten)	IA
b) Herabsetzen um das 10fache	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Sonstige Umstände	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind	Typ	
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Änderung beeinträchtigt nicht die Reproduzierbarkeit und/oder Konsistenz des Produktes.</li> <li>2. Die Änderung betrifft lediglich schnell freisetzende orale Darreichungsformen sowie nicht sterile flüssige Darreichungsformen.</li> <li>3. Die Herstellungsmethode und/oder die prozessbegleitenden Prüfungen werden nur insofern geändert, als dies durch die Heraussetzung erforderlich wird, z. B. die Verwendung von Anlagen anderer Größe.</li> <li>4. Es steht ein Validierungsschema zur Verfügung oder die Validierung der Herstellung wurde in Übereinstimmung mit dem derzeitigen Protokoll anhand von mindestens drei im Produktionsmaßstab hergestellten Chargen entsprechend den einschlägigen Leitlinien erfolgreich durchgeführt.</li> <li>5. Die Änderung betrifft kein Arzneimittel, das einen biologischen Wirkstoff enthält.</li> <li>6. Die Änderung soll nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung oder auf Haltbarkeitsbedenken zurückgehen.</li> <li>7. Es wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von mindestens einer im Pilot- bzw. Industriemaßstab hergestellten Charge begonnen. Dem Antragsteller stehen Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien fertig gestellt werden und dass von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt werden (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).</li> </ol>		
<p>33. Geringfügige Änderung in der Herstellung des Fertigarzneimittels</p>	IB	
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Herstellungsprinzip bleibt insgesamt gesehen gleich.</li> <li>2. Das neue Verfahren muss zu einem Erzeugnis führen, das hinsichtlich aller Qualitäts-, Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsaspekte identisch ist.</li> <li>3. Das Arzneimittel enthält keinen biologischen Wirkstoff.</li> <li>4. Wird der Sterilisierungsprozess verändert, darf die Änderung lediglich einem Standardzyklus des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.</li> <li>5. Es wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von mindestens einer im Pilot- bzw. Industriemaßstab hergestellten Charge begonnen. Dem Antragsteller stehen Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien fertig gestellt werden und dass von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt werden (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).</li> </ol>		
<p>34. Änderung des derzeit für das Fertigarzneimittel verwendeten Farb- oder Geschmackgebungssystems</p>		
<p>a) Verringerung oder Streichen eines oder mehrerer Bestandteile beim:</p>		
<p>1. Farbgebungssystem</p>	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 7 (siehe unten)	IA
<p>2. Geschmacksgebungssystem</p>	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 7	IA
<p>b) Heraufsetzen, Hinzufügen oder Ersetzen eines oder mehrerer Bestandteile beim:</p>		
<p>1. Farbgebungssystem</p>	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>2. Geschmacksgebungssystem</p>	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Keine Änderung der funktionellen Merkmale der Darreichungsform, z. B. Zerfallszeit, Freisetzungsprofil.</li> <li>2. Jede geringfügige Änderung der Formulierung zwecks Beibehaltung des Gesamtgewichts sollte mittels eines Hilfsstoffs erfolgen, der bereits einen Großteil der Formulierung des Fertigarzneimittels ausmacht.</li> <li>3. Die Spezifikation des Fertigarzneimittels ist lediglich in Bezug auf Erscheinungsbild/Geruch/Geschmack und, falls zutreffend, in Bezug auf das Streichen oder Hinzufügen einer Identifikationsprüfung aktualisiert worden.</li> </ol>		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
<p>4. Es wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien (Langzeit- und Kurzzeitstudien) anhand von mindestens zwei im Pilot- bzw. Industriemaßstab hergestellten Chargen begonnen. Dem Antragsteller stehen zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien zu Ende geführt werden. Von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer werden unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen). Darüber hinaus sollte gegebenenfalls eine Fotostabilitätsprüfung durchgeführt werden.</p> <p>5. Neue Bestandteile müssen mit den einschlägigen Richtlinien (z. B. Richtlinie 78/25/EWG des Rates (ABl. L 229 vom 15.8.1978, S. 63) über Farbstoffe in der geänderten Fassung und Richtlinie 88/388/EWG über Geschmacksstoffe) entsprechen.</p> <p>6. Ein neuer Bestandteil beinhaltet nicht die Verwendung von Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs, für die eine Beurteilung der Daten zur Virussicherheit oder der Übereinstimmung mit der geltenden Fassung der Hinweise über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs erforderlich ist.</p> <p>7. Ausgenommen sind biologische Tierarzneimittel zur oralen Verabreichung, bei denen der Farb- oder der Geschmacksstoff für die Aufnahme durch die Zieltierart von Bedeutung ist.</p>		
35. Änderung des Gewichts der Überzugsschicht von Tabletten oder Änderung des Gewichts von Kapselhülsen		
a) Schnell freisetzende orale Darreichungsform	Bedingungen: 1, 3, 4 (siehe unten)	IA
b) Magensaftresistente Darreichungsformen oder Darreichungsformen mit modifizierter oder verzögerter Wirkstofffreisetzung	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Bedingungen:</p> <p>1. Das Freisetzungsprofil des neuen Produkts, das auf der Grundlage von mindestens zwei im Pilotmaßstab hergestellten Chargen ermittelt wird, ist mit dem früheren Freisetzungsprofil vergleichbar. Für pflanzliche Arzneimittel, bei denen eine Freisetzungsprüfung gegebenenfalls nicht durchführbar ist, ist die Zerfallszeit des neuen Produkts mit der des alten vergleichbar.</p> <p>2. Die Überzugsschicht ist kein entscheidender Faktor für die Wirkstofffreisetzung.</p> <p>3. Die Spezifikation des Fertigarzneimittels ist lediglich in Bezug auf Gewicht und Abmessungen aktualisiert worden, falls zutreffend.</p> <p>4. Es wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von mindestens zwei im Pilot- bzw. Industriemaßstab hergestellten Chargen begonnen. Dem Antragsteller stehen zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien zu Ende geführt werden. Von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer werden unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).</p>		
36. Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder des Verschlusssystems		
a) Sterile Darreichungsformen und biologische Arzneimittel	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IB
b) Andere Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3	IA
<p>Bedingungen:</p> <p>1. Die qualitative oder quantitative Zusammensetzung des Behältnisses ist unverändert.</p> <p>2. Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Bestandteil des Verpackungsmaterials, der die Freisetzung, Anwendung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Arzneimittels beeinträchtigt.</p> <p>3. Werden das Gasvolumen oder das Verhältnis Oberfläche zu Volumen geändert, wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von mindestens zwei im Pilotmaßstab (drei für biologische Arzneimittel) oder Industriemaßstab hergestellten Chargen begonnen. Dem Antragsteller stehen Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (sechs Monate für biologische Arzneimittel) zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien fertig gestellt werden und dass von den Spezifikationen abweichende Daten oder potenziell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt werden (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).</p>		



Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
37. Änderung der Spezifikation des Fertigarzneimittels		
a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen eines neuen Prüfparameters	Bedingungen: 2, 4, 5	IB
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II).</li> <li>Die Änderung ist nicht das Ergebnis von unerwarteten Ereignissen der Herstellung.</li> <li>Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen.</li> <li>Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.</li> <li>Das Prüfverfahren betrifft weder einen biologischen Wirkstoff noch einen biologischen Hilfsstoff im Arzneimittel.</li> </ol>		
38. Änderung der Verfahren zur Prüfung des Arzneimittels		
a) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens	Bedingungen: 1, 2, 3, 4, 5 (siehe unten)	IA
b) Geringfügige Änderung eines zugelassenen Prüfverfahrens für einen biologischen Wirkstoff oder einen biologischen Hilfsstoff	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
c) Andere Änderung eines Prüfverfahrens, einschließlich Ersetzen oder Hinzufügen eines Prüfverfahrens	Bedingungen: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Analysenmethode soll gleich bleiben (z. B. sind ein anderes Säulenmaß oder eine andere Temperatur erlaubt, jedoch kein anderer Säulentyp oder eine andere Methode).</li> <li>Es wurden angemessene (Neu-)Validierungsstudien in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt.</li> <li>Durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, dass das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.</li> <li>Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.</li> <li>Das Prüfverfahren betrifft weder einen biologischen Wirkstoff noch einen biologischen Hilfsstoff im Arzneimittel.</li> </ol>		
39. Änderung oder Hinzufügen von Aufdruck, Form oder anderen Markierungen (Ausnahme/Bruchkerbe) von Tabletten oder Kapselaufdrucken, einschließlich Ersetzen oder Ändern der zur Produktmarkierung verwendeten Tinten		IA
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Freigabe- und Haltbarkeitsspezifikationen wurden nicht geändert (mit Ausnahme des Aussehens).</li> <li>Eine neue Tinte muss den einschlägigen arzneimittelrechtlichen Vorschriften entsprechen.</li> </ol>		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
40. Änderung der Abmessungen von Tabletten, Kapseln, Zäpfchen oder Pessaren ohne Änderung der quantitativen Zusammensetzung und der durchschnittlichen Masse		
a) Magensaft resistente Darreichungsformen oder Darreichungsformen mit modifizierter oder verzögerter Wirkstofffreisetzung oder teilbare Tabletten	Bedingungen: 1, 2 (siehe unten)	IB
b) Alle anderen Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Pessare	Bedingungen: 1, 2	IA
Bedingungen:		
1. Das Freisetzungsprofil der Reformulierung des Arzneimittels ist mit dem früheren vergleichbar. Für pflanzliche Arzneimittel, bei denen eine Freisetzungsprüfung gegebenenfalls nicht durchführbar ist, ist die Zerfallszeit des neuen Produkts mit der des alten vergleichbar.		
2. Die Freigabe- und Haltbarkeitsspezifikationen des Produkts wurden nicht geändert (mit Ausnahme der Abmessungen).		
41. Änderung der Verpackungsgröße des Fertigarzneimittels		
a) Änderung der Zahl der Einheiten (z. B. Tabletten, Ampullen usw.) in einer Packung		
1. Änderung innerhalb des derzeit genehmigten Packungsgrößenbereichs	Bedingungen: 1, 2 (siehe unten)	IA
2. Änderung außerhalb des derzeit genehmigten Packungsgrößenbereichs	Bedingungen: 1, 2	IB
b) Änderung des Füllgewichts/Füllvolumens bei non-parenteralen Mehrdosenprodukten	Bedingungen: 1, 2	IB
Bedingungen:		
1. Die neue Verpackungsgröße stimmt mit der Dosierung und der Behandlungsdauer gemäß der Zusammenfassung der Produktmerkmale (SPC) überein.		
2. Das Primärverpackungsmaterial bleibt gleich.		
42. Änderung		
a) Haltbarkeit des Fertigarzneimittels		
1. Zum Verkauf verpackt	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IB
2. Nach dem ersten Öffnen	Bedingungen: 1, 2	IB
3. Nach Verdünnung oder Rekonstitution	Bedingungen: 1, 2	IB
b) Bedingungen für die Lagerung des Fertigarzneimittels oder des aufgelösten/rekonstituierten Arzneimittels	Bedingungen: 1, 2, 4	IB
Bedingungen:		
1. Es wurden Haltbarkeitsstudien gemäß dem derzeit genehmigten Protokoll durchgeführt. Durch die Studien muss nachgewiesen werden können, dass die einschlägigen Spezifikationen immer noch erfüllt werden.		
2. Die Änderung soll nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung oder auf Haltbarkeitsbedenken zurückgehen.		
3. Die Haltbarkeitsdauer darf fünf Jahre nicht überschreiten.		
4. Es handelt sich nicht um ein biologisches Arzneimittel.		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
43. Hinzufügen, Ersetzen oder Streichen einer Mess- oder Applikationshilfe, die nicht Bestandteil der Primärverpackung ist (Spacer für Dossierinhalatoren sind ausgeschlossen)		
a) Humanarzneimittel		
1. Hinzufügen oder Ersetzen	Bedingungen: 1, 2 (siehe unten)	IA
2. Streichen	Bedingungen: 3	IB
b) Tierarzneimittel	Bedingungen: 1, 2	IB
Bedingungen:		
1. Die vorgeschlagene Messvorrichtung muss genau die erforderliche Dosis des betreffenden Arzneimittels in Übereinstimmung mit der zugelassenen Dosierung ergeben; die Ergebnisse entsprechender Studien sollen zur Verfügung stehen.		
2. Das neue Hilfsmittel ist mit dem Arzneimittel kompatibel.		
3. Das Arzneimittel kann nach wie vor mit der erforderlichen Genauigkeit verabreicht werden.		
44. Änderung der Spezifikation für eine Mess- oder Verabreichungsvorrichtung für Tierarzneimittel		
a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen eines neuen Prüfparameters	Bedingungen: 2, 4	IB
Bedingungen:		
1. Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II).		
2. Die Änderung ist nicht das Ergebnis von unerwarteten Ereignissen in der Herstellung.		
3. Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen.		
4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.		
45. Änderung des Prüfverfahrens für eine Mess- oder Verabreichungsvorrichtung für Tierarzneimittel		
a) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
b) Andere Änderung eines Prüfverfahrens, einschließlich Ersetzen eines genehmigten Prüfverfahrens durch ein neues Prüfverfahren	Bedingungen: 2, 3, 4	IB
Bedingungen:		
1. Es wird nachgewiesen, dass das neue oder aktualisierte Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.		
2. Es wurden angemessene (Re-)Validierungsstudien in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt.		
3. Durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, dass das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.		
4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.		

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind	Typ
46. Änderung der Zusammenfassung der Produktmerkmale eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels aufgrund einer Entscheidung der Kommission über eine Befassung des Ausschusses hinsichtlich des Originalarzneimittels gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. gemäß Artikel 34 der Richtlinie 2001/83/EG	IB
<p>Bedingungen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die vorgeschlagene Zusammenfassung der Produktmerkmale ist in den betreffenden Abschnitten mit jener identisch, die der Kommissionsentscheidung über die Befassung des Ausschusses hinsichtlich des Originalarzneimittels zur Einleitung des einschlägigen Verfahrens beigefügt ist.</li><li>2. Der Antrag wird innerhalb von 90 Tagen nach Veröffentlichung der Kommissionsentscheidung eingereicht.</li></ol>	

## ANHANG II

**ÄNDERUNG EINER ZULASSUNG, DIE ZU EINEM ERWEITERUNGSANTRAG IM SINNE VON ARTIKEL 2 FÜHRT**

Die nachstehend aufgeführten Änderungen sind als „Erweiterungsantrag“ im Sinne von Artikel 2 zu betrachten.

Eine Erweiterung oder eine Veränderung der bestehenden Zulassung ist durch die zuständigen Behörden zu genehmigen.

Der Name des Arzneimittels für die „Erweiterung“ entspricht dem der bestehenden Zulassung für das Arzneimittel.

Die Kommission erstellt im Benehmen mit den Mitgliedstaaten, der Agentur und den Betroffenen ausführliche Leitlinien für die vorzulegenden Unterlagen und veröffentlicht diese.

**Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern**

1. *Änderungen bei dem (den) Wirkstoff(en)*
  - i) Ersetzen des (der) Wirkstoffe(s) durch ein(en) anderes (anderen) Salz/Ester-Komplex/Derivat (mit gleicher Wirkungskomponente) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
  - ii) Ersetzen durch ein anderes Isomer oder eine andere Isomermischung bzw. Ersetzen einer Mischung durch ein isoliertes Isomer (z. B. Ersetzen eines Racemats durch ein einzelnes Enantiomer) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
  - iii) Ersetzen eines biologischen Stoffes oder eines biotechnologischen Erzeugnisses durch ein Erzeugnis mit einer geringfügig anderen Molekularstruktur; Änderung des bei der Herstellung des Antigen-/Ursprungsmaterials verwendeten Vektors, einschließlich der Verwendung einer neuen Stammzellbank aus einer anderen Quelle, bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
  - iv) ein neuer Ligand bzw. Kopplungsmechanismus für ein radioaktives Arzneimittel;
  - v) Änderung des Lösungsmittels für die Extraktion oder des Verhältnisses des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen.
2. *Änderungen der Stärke, der Darreichungsform und des Verabreichungswegs*
  - i) Änderung der Bioverfügbarkeit;
  - ii) pharmakokinetische Änderung, z. B. Änderung der Freigabedosis;
  - iii) Änderung bzw. Hinzufügen einer neuen Stärke/Potenz;
  - iv) Änderung einer Darreichungsform oder Hinzufügen einer neuen Darreichungsform;
  - v) Hinzufügen eines neuen Verabreichungsweges<sup>(1)</sup>.
3. *Andere Änderungen, ausschließlich für Tierarzneimittel, die zur Verabreichung an Lebensmittel liefernde Tieren bestimmt sind*

Änderung der Zieltierart oder Hinzufügen einer neuen Zieltierart.

---

<sup>(1)</sup> Bei der parenteralen Verabreichung muss zwischen intraarterieller, intravenöser, intramuskulärer, subkutaner und anderer Verabreichung unterschieden werden. Bei der Verabreichung an Geflügel werden die respiratorische, orale und okulare (Zerstäubung) Impfung als gleichwertige Verabreichungswege betrachtet.