

VERORDNUNG (EG) Nr. 1234/2008 DER KOMMISSION**vom 24. November 2008****über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

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

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ⁽²⁾, insbesondere auf Artikel 35 Absatz 1,

gestützt auf die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur ⁽³⁾, insbesondere auf Artikel 16 Absatz 4 und Artikel 41 Absatz 6,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Der gemeinschaftliche Rechtsrahmen für Änderungen der Arzneimittelzulassungen ist in der 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 ⁽⁴⁾, sowie in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission vom 3. Juni 2003 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates ⁽⁵⁾ festgelegt. Die Anwendung dieser beiden Verordnungen hat in der Praxis gezeigt, dass sie überarbeitet werden sollten, um den Rechtsrahmen zu vereinfachen, zu präzisieren und flexibler zu gestalten, ohne dabei Abstriche beim Schutz der öffentlichen Gesundheit und der Tiergesundheit zu machen.

(2) Die in den Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 und (EG) Nr. 1085/2003 festgelegten Verfahren sollten daher angepasst werden, ohne dabei von den allgemeinen Grundsätzen abzuweichen, auf denen diese Verfahren beruhen. Aus Gründen der Verhältnismäßigkeit sollten homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel, für die zwar keine Zulassung erteilt wurde, die jedoch einem vereinfachten Registrierungsverfahren unterliegen, nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallen.

(3) Zulassungsänderungen für Arzneimittel lassen sich in unterschiedliche Kategorien einteilen, je nach dem Grad des Risikos für die öffentliche oder die Tiergesundheit und dem Umfang der Auswirkungen auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels. Deshalb sollten für jede dieser Kategorien Definitionen festgelegt werden. Um die Rechtssicherheit von Zulassungsänderungen zu erhöhen, sollten ausführliche Leitlinien für die verschiedenen Kategorien von Änderungen erstellt und dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt entsprechend aktualisiert werden, wobei insbesondere den Entwicklungen bei der internationalen Harmonisierung Rechnung zu tragen ist. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (im Folgenden die „Agentur“) und die Mitgliedstaaten sollten auch die Befugnis erhalten, Empfehlungen zur Einstufung unvorhergesehener Änderungen abzugeben.

(4) Es ist zu präzisieren, dass bestimmte Änderungen, die gegebenenfalls sehr gravierende Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit von Arzneimitteln haben, eine umfassende wissenschaftliche Bewertung erfordern, wie sie auch bei der Beurteilung neuer Zulassungsanträge erfolgt.

(5) Um die Gesamtzahl der Verfahren für Zulassungsänderungen weiter zu senken und es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, sich auf jene Änderungen zu konzentrieren, die wirklich Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit haben, sollte für bestimmte weniger schwerwiegende Änderungen ein System jährlicher Berichte eingeführt werden. Derartige Änderungen sollten keiner vorherigen Genehmigung bedürfen und sollten innerhalb von zwölf Monaten nach ihrer Durchführung notifiziert werden können. Andere Arten geringfügiger Änderungen, die unverzüglich mitgeteilt werden müssen, damit die Überwachung des betreffenden Arzneimittels nicht unterbrochen ist, sollten nicht für dieses System jährlicher Berichte in Frage kommen.

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁽³⁾ ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

⁽⁴⁾ ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 1.

⁽⁵⁾ ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 24.

- (6) Jede Änderung sollte getrennt eingereicht werden. In manchen Fällen sollte es allerdings zulässig sein, Änderungen zusammenzufassen, damit die Überprüfung der Änderungen vereinfacht und der Verwaltungsaufwand reduziert wird. Es sollte aber nur dann erlaubt sein, die Änderungen mehrerer Zulassungen ein und desselben Zulassungsinhabers zusammenzufassen, wenn alle diese Zulassungen von genau derselben Gruppe von Änderungen betroffen sind.
- (7) Um Doppelarbeit bei der Beurteilung von Änderungen mehrerer Zulassungen zu vermeiden, ist ein Verfahren zur Arbeitsteilung einzuführen, demzufolge eine Behörde, die unter den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und der Agentur ausgewählt wird, die Änderung im Auftrag der übrigen betroffenen Behörden überprüfen sollte.
- (8) Es sollten ähnliche Bestimmungen eingeführt werden, wie sie in Bezug auf die Aufgaben der gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/82/EG und gemäß Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG eingesetzten Koordinierungsgruppen in den Richtlinien 2001/82/EG und 2001/83/EG getroffen wurden, um die Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten auszubauen und die Beilegung von Meinungsverschiedenheiten bei der Beurteilung bestimmter Änderungen zu erlauben.
- (9) Da die Wirtschaftsakteure unbedingt eine solche Präzisierung brauchen, sollte in dieser Verordnung klar angegeben werden, wann ein Zulassungsinhaber eine bestimmte Änderung durchführen darf.
- (10) Es ist eine Übergangsfrist vorzusehen, so dass alle Interessengruppen, insbesondere die Behörden der Mitgliedstaaten und die Hersteller, genug Zeit für die Umstellung auf den neuen Rechtsrahmen erhalten.
- (11) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen stehen im Einklang mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel und des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —
- a) Zulassungen, die gemäß der Richtlinie 87/22/EWG des Rates ⁽¹⁾, gemäß Artikel 32 und 33 der Richtlinie 2001/82/EG, gemäß Artikel 28 und 29 der Richtlinie 2001/83/EG und gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurden;
- b) Zulassungen, die aufgrund einer Befassung nach Artikel 36, 37 und 38 der Richtlinie 2001/82/EG oder nach Artikel 32, 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG, welche zu einer vollständigen Harmonisierung geführt hat, erteilt wurden.
- (2) Diese Verordnung gilt nicht für die Übertragung einer Zulassung von einem Zulassungsinhaber (im Folgenden der „Inhaber“) auf einen anderen.
- (3) Kapitel II gilt nur für Änderungen der Zulassungen, die gemäß der Richtlinie 87/22/EWG, gemäß Kapitel 4 der Richtlinie 2001/82/EG oder Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG erteilt wurden.
- (4) Kapitel III gilt nur für Änderungen der Zulassungen, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (im Folgenden „zentralisierte Zulassungen“) erteilt wurden.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

Im Sinne dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck:

1. „Änderung der Zulassung“ oder „Änderung“ eine inhaltliche Änderung der Angaben und Unterlagen, auf die an folgenden Stellen verwiesen wird:
- a) Artikel 12 Absatz 3, Artikel 13, 13a, 13b, 13c, 13d und 14 sowie Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG und Artikel 31 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bei Tierarzneimitteln;
- b) Artikel 8 Absatz 3, Artikel 9, 10, 10a, 10b, 10c und 11 sowie Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 6 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 7 Absatz 1 Buchstabe a und Artikel 34 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽²⁾ und Artikel 7 und 14 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽³⁾ bei Humanarzneimitteln;

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

KAPITEL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 1

Gegenstand und Geltungsbereich

(1) In dieser Verordnung werden die Vorschriften für die Prüfung von Änderungen folgender Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegt:

⁽¹⁾ ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 38.

⁽²⁾ ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1.

⁽³⁾ ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121.

2. „geringfügige Änderung des Typs IA“ eine Änderung, die gar keine oder nur minimale Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels hat;
3. „größere Änderung des Typs II“ eine Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt und die umfangreiche Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben kann;
4. „Zulassungserweiterung“ oder „Erweiterung“ eine Änderung, die in Anhang I aufgeführt ist und die dort festgelegten Voraussetzungen erfüllt;
5. „geringfügige Änderung des Typs IB“ eine Änderung, bei der es sich weder um eine geringfügige Änderung des Typs IA noch um eine größere Änderung des Typs II oder um eine Erweiterung handelt;
6. „betroffener Mitgliedstaat“ einen Mitgliedstaat, dessen zuständige Behörde eine Zulassung für das fragliche Arzneimittel erteilt hat;
7. „maßgebliche Behörde“:

a) die zuständige Behörde jedes betroffenen Mitgliedstaats,

b) im Falle zentralisierter Zulassungen die Agentur;

8. „Notfallmaßnahmen“ eine — aufgrund neuer, für die sichere Verwendung des Arzneimittels maßgeblicher Informationen erforderliche — vorübergehende Änderung der Produktinformation insbesondere in Bezug auf einen oder mehrere folgende Punkte der Zusammenfassung der Produktmerkmale: therapeutische Indikationen, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Zieltierarten und Wartezeiten.

Artikel 3

Einstufung der Änderungen

- (1) Für jede Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt, gilt die Einstufung gemäß Anhang II.

(2) Eine Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt und deren Einstufung auch nach Anwendung der Vorschriften dieser Verordnung und unter Berücksichtigung der in Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a genannten Leitlinien und gegebenenfalls der gemäß Artikel 5 abgegebenen Empfehlungen unklar ist, gilt standardmäßig als geringfügige Änderung des Typs IB.

(3) Abweichend von Absatz 2 gilt eine Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt und deren Einstufung auch nach Anwendung der Vorschriften dieser Verordnung unklar ist, in folgenden Fällen als größere Änderung des Typs II:

a) wenn der Inhaber bei Einreichung der Änderung darum ersucht;

b) wenn die zuständige Behörde des in Artikel 32 der Richtlinie 2001/82/EG und in Artikel 28 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Referenzmitgliedstaats (im Folgenden der „Referenzmitgliedstaat“) nach Anhörung der übrigen betroffenen Mitgliedstaaten oder, im Fall einer zentralisierten Zulassung, die Agentur nach Bewertung der Gültigkeit einer Mitteilung nach Artikel 9 Absatz 1 oder Artikel 15 Absatz 1 und unter Berücksichtigung der nach Artikel 5 abgegebenen Empfehlungen zu dem Ergebnis gelangt, dass die Änderung umfangreiche Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben kann.

Artikel 4

Leitlinien

(1) Die Kommission erstellt nach Konsultation der Mitgliedstaaten, der Agentur und der Interessengruppen:

a) ausführliche Leitlinien für die verschiedenen Kategorien von Änderungen,

b) Leitlinien für die Handhabung der in den Kapiteln II, III und IV dieser Verordnung festgelegten Verfahren sowie für die gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen.

(2) Die Leitlinien nach Absatz 1 Buchstabe a werden vor dem in Artikel 28 Absatz 2 genannten Datum erstellt und werden regelmäßig aktualisiert, wobei die gemäß Artikel 5 abgegebenen Empfehlungen sowie der wissenschaftliche und technische Fortschritt zu berücksichtigen sind.

Artikel 5

Empfehlungen zu unvorhergesehenen Änderungen

(1) Vor Einreichung oder Prüfung einer Änderung, deren Einstufung in dieser Verordnung nicht geregelt ist, kann ein Inhaber oder eine zuständige Behörde eines Mitgliedstaats die in Artikel 31 der Richtlinie 2001/82/EG oder die in Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG genannte Koordinierungsgruppe (im Folgenden die „Koordinierungsgruppe“) oder, im Fall einer Änderung einer zentralisierten Zulassung, die Agentur ersuchen, eine Empfehlung für die Einstufung der Änderung abzugeben.

Die Empfehlung nach Unterabsatz 1 steht im Einklang mit den in Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a genannten Leitlinien. Sie wird innerhalb von 45 Tagen nach Empfang des Ersuchens abgegeben und dem Inhaber, der Agentur und den zuständigen Behörden aller Mitgliedstaaten übermittelt.

(2) Die Agentur und die beiden in Absatz 1 genannten Koordinierungsgruppen arbeiten zusammen, um die Kohärenz der gemäß Absatz 1 abgegebenen Empfehlungen zu gewährleisten, und veröffentlichen diese Empfehlungen nach Streichung aller vertraulichen Angaben geschäftlicher Art.

Artikel 6

Änderungen, die zur Überarbeitung der Produktinformation führen

Ist infolge einer Änderung auch eine Überarbeitung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage erforderlich, so gilt diese Überarbeitung als Teil dieser Änderung.

Artikel 7

Zusammenfassung von Änderungen

(1) Werden mehrere Änderungen mitgeteilt oder beantragt, wird für jede Änderung eine eigene Mitteilung bzw. ein eigener Antrag gemäß Kapitel II, III und IV eingereicht.

(2) Abweichend von Absatz 1 gilt Folgendes:

a) Werden dieselben geringfügigen Änderungen des Typs IA einer oder mehrerer Zulassungen ein und desselben Inhabers gleichzeitig derselben maßgeblichen Behörde mitgeteilt, können alle diese Änderungen in einer einzigen Mitteilung gemäß Artikel 8 und 14 erfasst werden.

b) Werden mehrere Änderungen derselben Zulassung gleichzeitig eingereicht, kann eine einzige Einreichung für alle diese Änderungen ausreichen, sofern einer der Fälle nach Anhang III auf die betroffenen Änderungen zutrifft oder, wenn dies nicht der Fall ist, sofern die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats nach Anhörung der übrigen betroffenen Mitgliedstaaten oder, bei einer zentralisierten Zulassung, die Agentur einverstanden ist, diese Änderungen dem selben Verfahren zu unterziehen.

Eine Einreichung nach Unterabsatz 1 Buchstabe b kann auf folgenden Wegen erfolgen:

- durch eine einzige Mitteilung gemäß Artikel 9 und 15, wenn mindestens eine der Änderungen eine geringfügige Änderung des Typs IB ist und alle Änderungen geringfügige Änderungen sind,
- durch einen einzigen Antrag gemäß Artikel 10 und 16, wenn mindestens eine der Änderungen eine größere Änderung des Typs II ist und keine der Änderungen eine Erweiterung ist,
- durch einen einzigen Antrag gemäß Artikel 19, wenn mindestens eine der Änderungen eine Erweiterung ist.

KAPITEL II

ÄNDERUNGEN VON ZULASSUNGEN, DIE GEMÄSS DER RICHTLINIE 87/22/EWG, GEMÄSS KAPITEL 4 DER RICHTLINIE 2001/82/EG ODER GEMÄSS KAPITEL 4 DER RICHTLINIE 2001/83/EG ERTEILT WURDEN

Artikel 8

Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IA

(1) Wird eine geringfügige Änderung des Typs IA vorgenommen, reicht der Inhaber bei allen maßgeblichen Behörden gleichzeitig eine Mitteilung ein, die die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält. Diese Mitteilung ist innerhalb von zwölf Monaten nach der Durchführung der Änderung einzureichen.

Die Mitteilung ist jedoch unverzüglich nach Durchführung der Änderung einzureichen, wenn es sich um geringfügige Änderungen handelt, die zur ständigen Überwachung des betreffenden Arzneimittels eine unverzügliche Mitteilung erfordern.

(2) Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Mitteilung werden die Maßnahmen nach Artikel 11 ergriffen.

Artikel 9

Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IB

(1) Der Inhaber reicht bei allen maßgeblichen Behörden gleichzeitig eine Mitteilung ein, die die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält.

Erfüllt die Mitteilung die Bedingungen gemäß Unterabsatz 1, bestätigt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats nach Anhörung der übrigen betroffenen Mitgliedstaaten den Erhalt einer gültigen Mitteilung.

(2) Hat die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats dem Inhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung einen negativen Bescheid übermittelt, kann davon ausgegangen werden, dass die Mitteilung von allen maßgeblichen Behörden angenommen worden ist.

Wird die Mitteilung von der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats akzeptiert, werden die Maßnahmen nach Artikel 11 ergriffen.

(3) Ist die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats der Ansicht, dass die Mitteilung nicht akzeptiert werden kann, teilt sie dem Inhaber und den übrigen maßgeblichen Behörden diesen Bescheid unter Angabe der Gründe für den negativen Bescheid mit.

Der Inhaber kann innerhalb von 30 Tagen nach Eingang dieses negativen Bescheids eine geänderte Mitteilung bei allen maßgeblichen Behörden einreichen, um die in dem Bescheid geäußerten Einwände angemessen zu berücksichtigen.

Nimmt der Inhaber keine Änderungen gemäß Unterabsatz 2 an der Mitteilung vor, gilt die Mitteilung als von allen maßgeblichen Behörden abgelehnt, und es werden die Maßnahmen nach Artikel 11 ergriffen.

(4) Wurde eine geänderte Mitteilung eingereicht, wird sie von der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Eingang bewertet, und es werden die Maßnahmen nach Artikel 11 ergriffen.

Artikel 10

Verfahren der „Vorabgenehmigung“ für größere Änderungen des Typs II

(1) Der Inhaber reicht bei allen maßgeblichen Behörden gleichzeitig einen Antrag ein, der die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält.

Erfüllt der Antrag die in Unterabsatz 1 aufgeführten Bedingungen, bestätigt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats den Empfang eines gültigen Antrags und unterrichtet den Inhaber und die übrigen maßgeblichen Behörden, dass das Verfahren mit dem Datum dieser Empfangsbestätigung beginnt.

(2) Innerhalb von 60 Tagen nach Bestätigung des Empfangs eines gültigen Antrags erstellt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats einen Beurteilungsbericht und eine Entscheidung über den Antrag, die den übrigen maßgeblichen Behörden übermittelt werden.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats kann die in Unterabsatz 1 genannte Frist verkürzen, um die Dringlichkeit der Angelegenheit zu berücksichtigen, oder auf 90 Tage verlängern, wenn es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 1 aufgeführt sind.

Die in Unterabsatz 1 genannte Frist beträgt 90 Tage bei Änderungen, die in Anhang V Teil 2 aufgeführt sind.

(3) Innerhalb der in Absatz 2 festgelegten Frist kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats vom Inhaber verlangen, dass er innerhalb einer von dieser zuständigen Behörde festgelegten Frist zusätzliche Informationen vorlegt. Ist dies der Fall,

a) unterrichtet die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats die übrigen zuständigen Behörden darüber, dass sie zusätzliche Informationen verlangt hat;

b) wird das Verfahren so lange ausgesetzt, bis diese zusätzlichen Informationen vorgelegt werden;

c) kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats die in Absatz 2 genannte Frist verlängern.

(4) Unbeschadet des Artikels 13 und innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Entscheidung und des Beurteilungsberichts gemäß Absatz 2 erkennen die maßgeblichen Behörden die Entscheidung an und unterrichten die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats darüber.

Hat eine maßgebliche Behörde innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist nicht mitgeteilt, dass sie aus in Artikel 13 genannten Gründen anderer Meinung ist, gilt die Entscheidung als von dieser maßgeblichen Behörde anerkannt.

(5) Wurde die in Absatz 2 genannte Entscheidung von allen maßgeblichen Behörden gemäß Absatz 4 anerkannt, werden die Maßnahmen nach Artikel 11 ergriffen.

Artikel 11

Maßnahmen zum Abschluss der Verfahren nach Artikel 8 bis 10

(1) Wird auf diesen Artikel verwiesen, ergreift die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats folgende Maßnahmen:

- a) Sie unterrichtet den Inhaber und die übrigen maßgeblichen Behörden davon, ob die Änderung akzeptiert oder abgelehnt wird.
- b) Wird die Änderung abgelehnt, unterrichtet sie den Inhaber und die übrigen maßgeblichen Behörden über die Gründe für die Ablehnung.
- c) Sie unterrichtet den Inhaber und die übrigen maßgeblichen Behörden davon, ob die Änderung erfordert, dass die Entscheidung über die Erteilung der Zulassung geändert wird.

(2) Wird auf diesen Artikel Bezug genommen, ändert jede maßgebliche Behörde, falls erforderlich, ihre Entscheidung über die Erteilung der Zulassung innerhalb der in Artikel 23 Absatz 1 festgelegten Frist gemäß der akzeptierten Änderung.

Artikel 12

Grippeimpfstoffe für den Menschen

(1) Abweichend von Artikel 10 ist bei der Prüfung von Änderungen aufgrund von Wirkstoffänderungen zwecks jährlicher Aktualisierung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen das Verfahren nach den Absätzen 2 bis 6 anzuwenden.

(2) Der Inhaber reicht bei allen maßgeblichen Behörden gleichzeitig einen Antrag ein, der die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält.

Erfüllt der Antrag die in Unterabsatz 1 aufgeführten Bedingungen, bestätigt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats den Empfang eines gültigen Antrags und unterrichtet den Inhaber und die übrigen maßgeblichen Behörden davon, dass das Verfahren mit dem Datum dieser Empfangsbestätigung beginnt.

(3) Innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Empfangs eines gültigen Antrags erstellt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats einen Beurteilungsbericht und eine Entschei-

dung über den Antrag, die den übrigen maßgeblichen Behörden übermittelt werden.

(4) Innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats vom Inhaber verlangen, dass er zusätzliche Informationen vorlegt. Sie unterrichtet die übrigen maßgeblichen Behörden darüber.

(5) Innerhalb von 12 Tagen nach Erhalt der Entscheidung und des Beurteilungsberichts gemäß Absatz 3 erkennen die maßgeblichen Behörden die Entscheidung an und unterrichten die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats darüber.

(6) Wird dies von der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats verlangt, übermittelt der Inhaber allen maßgeblichen Behörden spätestens 12 Tage nach Ablauf der in Absatz 5 festgelegten Frist die klinischen Daten sowie gegebenenfalls die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels.

Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats bewertet die in Unterabsatz 1 genannten Daten und erstellt innerhalb von 7 Tagen nach deren Erhalt den Entwurf für eine endgültige Entscheidung. Die übrigen maßgeblichen Behörden erkennen innerhalb von 7 Tagen nach deren Empfang die endgültige Entscheidung an und nehmen eine Entscheidung im Einklang mit dieser endgültigen Entscheidung an.

Artikel 13

Koordinierungsgruppe und Schiedsverfahren

(1) Ist die Anerkennung einer Entscheidung gemäß Artikel 10 Absatz 4 oder die Einigung auf ein Gutachten gemäß Artikel 20 Absatz 8 Buchstabe b im Fall von Humanarzneimitteln aufgrund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit oder im Fall von Tierarzneimitteln aufgrund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt nicht möglich, beantragt eine maßgebliche Behörde, dass die Koordinierungsgruppe unverzüglich mit der strittigen Angelegenheit befasst wird.

Die beteiligte Seite, die einen anderen Standpunkt vertritt, begründet dies ausführlich in einer Erklärung gegenüber allen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller.

(2) Bei strittigen Angelegenheiten nach Absatz 1 gelten Artikel 33 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/82/EG oder Artikel 29 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/83/EG.

KAPITEL III

ÄNDERUNGEN ZENTRALISierter ZULASSUNGEN

Artikel 14

Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IA

(1) Wird eine geringfügige Änderung des Typs IA vorgenommen, reicht der Inhaber bei der Agentur eine Mitteilung ein, die die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält. Diese Mitteilung ist innerhalb von zwölf Monaten nach der Durchführung der Änderung einzureichen.

Die Mitteilung ist jedoch unverzüglich nach Durchführung der Änderung einzureichen, wenn es sich um geringfügige Änderungen handelt, die zur ständigen Überwachung des betreffenden Arzneimittels eine unverzügliche Mitteilung erfordern.

(2) Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Mitteilung werden die Maßnahmen nach Artikel 17 ergriffen.

Artikel 15

Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IB

(1) Der Inhaber reicht bei der Agentur eine Mitteilung ein, die die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält.

Erfüllt die Mitteilung die Bedingungen gemäß Unterabsatz 1, bestätigt die Agentur den Erhalt einer gültigen Mitteilung.

(2) Hat die Agentur dem Inhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung ein negatives Gutachten übermittelt, kann von einem positiven Gutachten ausgegangen werden.

Gibt die Agentur ein positives Gutachten zur Mitteilung ab, werden die Maßnahmen nach Artikel 17 ergriffen.

(3) Ist die Agentur der Ansicht, dass die Mitteilung nicht akzeptiert werden kann, teilt sie dies dem Inhaber unter Angabe der Gründe für dieses negative Gutachten mit.

Der Inhaber kann innerhalb von 30 Tagen nach Eingang dieses negativen Bescheids eine geänderte Mitteilung bei der Agentur

einreichen, um die in dem Bescheid geäußerten Einwände angemessen zu berücksichtigen.

Nimmt der Inhaber keine Änderungen gemäß Unterabsatz 2 an der Mitteilung vor, gilt die Mitteilung als abgelehnt und es werden die Maßnahmen nach Artikel 17 ergriffen.

(4) Wurde eine geänderte Mitteilung eingereicht, wird sie von der Agentur innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Eingang bewertet, und es werden die Maßnahmen nach Artikel 17 ergriffen.

Artikel 16

Verfahren der „Vorabgenehmigung“ für größere Änderungen des Typs II

(1) Der Inhaber reicht bei der Agentur einen Antrag ein, der die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält.

Erfüllt der Antrag die Bedingungen gemäß Unterabsatz 1, bestätigt die Agentur den Empfang eines gültigen Antrags.

(2) Die Agentur gibt innerhalb von 60 Tagen nach Empfang eines gültigen Antrags nach Absatz 1 ein Gutachten dazu ab.

Die Agentur kann die in Unterabsatz 1 genannte Frist verkürzen, um die Dringlichkeit einer Frage zu berücksichtigen, oder auf 90 Tage verlängern, wenn es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 1 aufgeführt sind.

Die in Unterabsatz 1 genannte Frist beträgt 90 Tage bei Änderungen, die in Anhang V Teil 2 aufgeführt sind.

(3) Innerhalb der in Absatz 2 festgelegten Fristen kann die Agentur vom Inhaber verlangen, dass er innerhalb einer von ihr festgelegten Frist zusätzliche Informationen vorlegt. Das Verfahren wird so lange ausgesetzt, bis diese zusätzlichen Informationen vorgelegt wurden. In diesem Fall kann die Agentur die in Absatz 2 festgelegte Frist verlängern.

(4) Für das Gutachten zu dem gültigen Antrag gelten Artikel 9 Absätze 1 und 2 sowie Artikel 34 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Innerhalb von 15 Tagen nach der Verabschiedung des endgültigen Gutachtens über den gültigen Antrag werden die Maßnahmen nach Artikel 17 ergriffen.

*Artikel 17***Maßnahmen zum Abschluss der Verfahren nach Artikel 14 bis 16**

(1) Wird auf diesen Artikel verwiesen, ergreift die Agentur die folgenden Maßnahmen:

- a) Sie teilt dem Inhaber und der Kommission mit, ob ihr Gutachten über die Änderung positiv oder negativ ausgefallen ist.
- b) Fällt ihr Gutachten über die Änderung negativ aus, teilt sie dem Inhaber und der Kommission die Begründung dafür mit.
- c) Sie unterrichtet den Inhaber und die Kommission, ob die Änderung erfordert, dass die Entscheidung über die Erteilung der Zulassung geändert wird.

(2) Wird auf diesen Artikel verwiesen, ändert die Kommission, falls erforderlich, auf der Grundlage eines Vorschlags der Agentur innerhalb der in Artikel 23 Absatz 1 festgelegten Frist die Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung und aktualisiert das in Artikel 13 Absatz 1 und in Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgesehene Arzneimittelregister der Gemeinschaft entsprechend.

*Artikel 18***Grippeimpfstoffe für den Menschen**

(1) Abweichend von Artikel 16 ist bei der Prüfung von Änderungen aufgrund von Wirkstoffänderungen zwecks jährlicher Aktualisierung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen das Verfahren nach den Absätzen 2 bis 7 anzuwenden.

(2) Der Inhaber reicht bei der Agentur einen Antrag ein, der die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält.

Erfüllt der Antrag die in Unterabsatz 1 aufgeführten Bedingungen, bestätigt die Agentur den Empfang eines gültigen Antrags und teilt dem Inhaber mit, dass das Verfahren mit dem Datum der Empfangsbestätigung beginnt.

(3) Innerhalb von 45 Tagen nach Bestätigung des Empfangs eines gültigen Antrags gibt die Agentur ihr Gutachten zu dem Antrag ab.

(4) Innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist kann die Agentur vom Inhaber verlangen, dass er zusätzliche Informationen vorlegt.

(5) Die Agentur übermittelt ihr Gutachten unverzüglich der Kommission.

Falls erforderlich, erlässt die Kommission anhand dieses Gutachtens eine Entscheidung über die Änderung der Zulassung und unterrichtet den Inhaber darüber.

(6) Falls verlangt, übermittelt der Inhaber der Agentur spätestens 12 Tage nach Ablauf der in Absatz 3 festgelegten Frist die klinischen Daten und die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels.

Die Agentur bewertet die in Unterabsatz 1 genannten Daten und gibt innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der Daten ihr endgültiges Gutachten ab. Die Agentur unterrichtet die Kommission und den Inhaber innerhalb von drei Tagen, nachdem sie ihr endgültiges Gutachten abgegeben hat, davon.

(7) Falls erforderlich, ändert die Kommission anhand des endgültigen Gutachtens der Agentur die Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung und aktualisiert das in Artikel 13 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgesehene Arzneimittelregister der Gemeinschaft entsprechend.

KAPITEL IV

ABSCHNITT 1

Sonderverfahren*Artikel 19***Erweiterungen von Zulassungen**

(1) Ein Antrag auf Erweiterung einer Zulassung ist nach demselben Verfahren zu beurteilen wie der Antrag auf die ursprüngliche Zulassung, auf die sie sich bezieht.

(2) Eine Zulassungserweiterung wird entweder nach demselben Verfahren erteilt wie die ursprüngliche Zulassung, auf die sie sich bezieht, oder sie wird in diese Zulassung aufgenommen.

*Artikel 20***Verfahren zur Arbeitsteilung**

(1) Falls eine geringfügige Änderung des Typs IB, eine größere Änderung des Typs II oder eine Gruppe von Änderungen in den Fällen gemäß Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe b, die keine Erweiterung umfassen, sich auf mehrere Zulassungen ein und desselben Inhabers bezieht, kann der Inhaber abweichend von Artikel 7 Absatz 1 und den Artikeln 9, 10, 15 und 16 das Verfahren nach den Absätzen 3 bis 9 anwenden.

(2) Im Sinne der Absätze 3 bis 9 bezeichnet der Ausdruck „Referenzbehörde“:

- a) entweder die Agentur, wenn es sich bei mindestens einer der in Absatz 1 genannten Zulassungen um eine zentralisierte Zulassung handelt,
- b) oder in den übrigen Fällen die zuständige Behörde eines betroffenen Mitgliedstaats, die von der Koordinierungsgruppe unter Berücksichtigung einer Empfehlung des Inhabers ausgewählt wurde.

(3) Der Inhaber reicht bei allen maßgeblichen Behörden einen Antrag ein, der die in Anhang IV aufgeführten Unterlagen enthält, und gibt dabei die empfohlene Referenzbehörde an.

Erfüllt der Antrag die Bedingungen gemäß Unterabsatz 1, wählt die Koordinierungsgruppe eine Referenzbehörde aus, die wiederum den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt.

Handelt es sich bei der ausgewählten Referenzbehörde um die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats, der nicht für alle vom Antrag betroffenen Arzneimittel eine Zulassung erteilt hat, kann die Koordinierungsgruppe eine andere maßgebliche Behörde ersuchen, die Referenzbehörde bei der Beurteilung dieses Antrags zu unterstützen.

(4) Die Referenzbehörde gibt innerhalb folgender Fristen ein Gutachten über den in Absatz 3 genannten gültigen Antrag ab:

- a) innerhalb von 60 Tagen nach Bestätigung des Empfangs eines gültigen Antrags, wenn es sich um geringfügige Änderungen des Typs IB oder um größere Änderungen des Typs II handelt;
- b) innerhalb von 90 Tagen nach Bestätigung des Empfangs eines gültigen Antrags, wenn es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 2 aufgeführt sind.

(5) Die Referenzbehörde kann die in Absatz 4 Buchstabe a genannte Frist verkürzen, um die Dringlichkeit der Angelegenheit zu berücksichtigen, oder auf 90 Tage verlängern, wenn es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 1 aufgeführt sind.

(6) Innerhalb der in Absatz 4 festgelegten Fristen kann die Referenzbehörde vom Inhaber verlangen, dass er innerhalb einer von ihr festgelegten Frist zusätzliche Informationen vorlegt. Ist dies der Fall,

- a) unterrichtet die Referenzbehörde die übrigen maßgeblichen Behörden darüber, dass sie zusätzliche Informationen verlangt hat;
- b) wird das Verfahren so lange ausgesetzt, bis diese zusätzlichen Informationen vorgelegt werden;
- c) kann die Referenzbehörde die in Absatz 4 Buchstabe a festgelegte Frist verlängern.

(7) Handelt es sich bei der Referenzbehörde um die Agentur, gelten für das in Absatz 4 genannte Gutachten über den gültigen Antrag Artikel 9 Absätze 1, 2 und 3 sowie Artikel 34 Absätze 1, 2 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Fällt das Gutachten über einen gültigen Antrag positiv aus:

- a) ändert die Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Empfang des endgültigen Gutachtens anhand eines Vorschlags der Agentur die betreffenden zentralisierten Zulassungen, falls erforderlich, und aktualisiert das in Artikel 13 Absatz 1 und in Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgesehene Arzneimittelregister der Gemeinschaft entsprechend;
- b) billigen die betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 30 Tagen nach Empfang des endgültigen Gutachtens der Agentur dieses endgültige Gutachten, unterrichten die Agentur davon und ändern, falls erforderlich, die betreffenden Zulassungen entsprechend, sofern innerhalb von 30 Tagen nach Empfang des endgültigen Gutachtens kein Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG oder Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Befassung eines Ausschusses eingeleitet wird.

(8) Handelt es sich bei der Referenzbehörde um die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats:

- a) übermittelt sie ihr Gutachten über den gültigen Antrag dem Inhaber und allen maßgeblichen Behörden;

b) billigen die maßgeblichen Behörden unbeschadet des Artikels 13 dieses Gutachten innerhalb von 30 Tagen nach dessen Empfang, unterrichten die Referenzbehörde davon und ändern die betroffenen Zulassungen entsprechend.

(9) Auf Ersuchen der Referenzbehörde stellen die betroffenen Mitgliedstaaten Informationen über die Zulassungen bereit, die von der Änderung betroffen sind, damit die Gültigkeit des Antrags geprüft und das Gutachten über den gültigen Antrag abgegeben werden kann.

Artikel 21

Influenzaepidemien beim Menschen

(1) Bei Ausbrechen einer von der Weltgesundheitsorganisation oder von der Gemeinschaft im Rahmen der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾ ordnungsgemäß festgestellten Grippeepidemie beim Menschen können die maßgeblichen Behörden oder im Falle zentralisierter Zulassungen die Kommission abweichend von den Artikeln 12, 18 und 19 eine Änderung der Zulassung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen ausnahmsweise und vorläufig akzeptieren, obwohl bestimmte nichtklinische oder klinische Daten fehlen.

(2) Wird eine Änderung gemäß Absatz 1 akzeptiert, legt der Inhaber die fehlenden nichtklinischen und klinischen Daten innerhalb einer von der maßgeblichen Behörde festzulegenden Frist vor.

Artikel 22

Notfallmaßnahmen

(1) Ergreift der Inhaber auf eigene Initiative Notfallmaßnahmen, weil im Fall von Humanarzneimitteln eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit oder weil im Fall von Tierarzneimitteln eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt besteht, unterrichtet er unverzüglich alle maßgeblichen Behörden und, falls es sich um eine zentralisierte Zulassung handelt, auch die Kommission.

Die Notfallmaßnahmen gelten als akzeptiert, wenn weder von einer maßgeblichen Behörde noch von der Kommission, falls es sich um eine zentralisierte Zulassung handelt, innerhalb von 24 Stunden nach Empfang der Mitteilung Einwände erhoben wurden.

(2) Besteht im Fall von Humanarzneimitteln eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit oder besteht im Fall von Tierarzneimitteln eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier

oder für die Umwelt, können die maßgeblichen Behörden oder die Kommission, falls es sich um zentralisierte Zulassungen handelt, vom Inhaber Notfallmaßnahmen verlangen.

(3) Ergreift der Inhaber eine Notfallmaßnahme oder verlangt eine maßgebliche Behörde oder die Kommission von ihm eine Notfallmaßnahme, reicht er den entsprechenden Antrag auf Änderung innerhalb von 15 Tagen nach Einleitung dieser Maßnahme ein.

ABSCHNITT 2

Änderungen der Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung und Durchführung

Artikel 23

Änderungen der Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung

(1) Wird eine Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung aufgrund der in Kapitel II und III festgelegten Verfahren geändert, erfolgt dies:

a) innerhalb von 30 Tagen nach Empfang der in Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe c und Artikel 17 Absatz 1 Buchstabe c genannten Informationen, falls die betreffende Zulassungsänderung gemäß Artikel 36 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zu einer sechsmonatigen Verlängerung der Frist nach Artikel 13 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates ⁽²⁾ führt;

b) innerhalb von zwei Monaten nach Empfang der in Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe c und in Artikel 17 Absatz 1 Buchstabe c genannten Informationen, falls es sich um größere Änderungen des Typs II oder um geringfügige Änderungen des Typs IA handelt, die zur ständigen Überwachung des betreffenden Arzneimittels keine unverzügliche Mitteilung erfordern;

c) innerhalb von sechs Monaten nach Empfang der in Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe c und in Artikel 17 Absatz 1 Buchstabe c genannten Informationen in allen anderen Fällen.

(2) Wird eine Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung aufgrund eines der in den Kapiteln II, III und IV festgelegten Verfahren geändert, gibt die maßgebliche Behörde oder die Kommission im Fall von zentralisierten Zulassungen dem Inhaber die geänderte Entscheidung unverzüglich bekannt.

⁽¹⁾ ABl. L 268 vom 3.10.1998, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 182 vom 2.7.1992, S. 1.

Artikel 24

Durchführung von Änderungen

(1) Eine geringfügige Änderung des Typs IA kann jederzeit vor Abschluss der in den Artikeln 8 und 14 festgelegten Verfahren durchgeführt werden.

Wird eine Mitteilung betreffend eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA abgelehnt, stellt der Inhaber die Anwendung der betreffenden Änderung(en) nach Empfang der in Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe a und in Artikel 17 Absatz 1 Buchstabe a genannten Informationen unverzüglich ein.

(2) Geringfügige Änderungen des Typs IB dürfen erst durchgeführt werden:

a) nachdem die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats dem Inhaber mitgeteilt hat, dass sie die Mitteilung gemäß Artikel 9 akzeptiert hat, oder nachdem die Mitteilung gemäß Artikel 9 Absatz 2 als akzeptiert gilt;

b) nachdem die Agentur dem Inhaber mitgeteilt hat, dass ihr in Artikel 15 genanntes Gutachten positiv ausfällt, oder nachdem das Gutachten gemäß Artikel 15 Absatz 2 als positiv ausgefallen gilt;

c) nachdem die in Artikel 20 genannte Referenzbehörde dem Inhaber mitgeteilt hat, dass ihr Gutachten positiv ausfällt.

(3) Größere Änderungen des Typs II dürfen erst durchgeführt werden:

a) 30 Tage, nachdem die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats dem Inhaber mitgeteilt hat, dass sie die Zulassungsänderung gemäß Artikel 10 akzeptiert hat, vorausgesetzt, die Unterlagen, die für die Zulassungsänderung erforderlich sind, wurden den betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt;

b) nachdem die Kommission die Entscheidung über die Erteilung der Zulassung entsprechend der akzeptierten Zulassungsänderung geändert und den Inhaber darüber unterrichtet hat;

c) 30 Tage, nachdem die in Artikel 20 genannte Referenzbehörde dem Inhaber mitgeteilt hat, dass ihr abschließendes Gutachten positiv ausfällt, sofern kein Schiedsverfahren gemäß Artikel 13 dieser Verordnung und kein Verfahren zur Befassung eines Ausschusses gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG oder gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet wurde.

(4) Eine Erweiterung darf nur durchgeführt werden, nachdem die maßgebliche Behörde oder, im Fall von Erweiterungen einer zentralisierten Zulassung, die Kommission die Entscheidung über die Erteilung der Zulassung entsprechend der genehmigten Erweiterung geändert und den Inhaber darüber unterrichtet hat.

(5) Notfallmaßnahmen und Zulassungsänderungen, die sicherheitsrelevante Sachverhalte betreffen, werden innerhalb eines zeitlichen Rahmens durchgeführt, der vom Inhaber und der maßgeblichen Behörde sowie der Kommission im Fall von zentralisierten Zulassungen vereinbart wird.

Abweichend von Unterabsatz 1 werden sicherheitsrelevante Sachverhalte betreffende Notfallmaßnahmen und Zulassungsänderungen, die sich auf gemäß Kapitel 4 der Richtlinie 2001/82/EG oder auf gemäß Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG erteilte Zulassungen beziehen, innerhalb eines zeitlichen Rahmens durchgeführt, der vom Inhaber und der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats in Abstimmung mit den anderen maßgeblichen Behörden vereinbart wird.

KAPITEL V

SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 25

Ständige Überwachung

Auf Verlangen einer maßgeblichen Behörde stellt der Inhaber unverzüglich alle Informationen bereit, die sich auf die Durchführung einer bestimmten Zulassungsänderung beziehen.

Artikel 26

Überprüfung

Spätestens zwei Jahre nach dem in Artikel 28 Absatz 2 genannten Datum bewerten die Dienststellen der Kommission die Anwendung dieser Verordnung im Hinblick auf die Einstufung von Zulassungsänderungen, um etwaige Änderungen vorzuschlagen, die zur Anpassung der Anhänge I, II und V und zur Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts erforderlich sind.

Artikel 27

Aufhebung und Übergangsbestimmung

(1) Die Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 und (EG) Nr. 1085/2003 werden hiermit aufgehoben.

Verweise auf die aufgehobenen Richtlinien gelten als Verweise auf diese Verordnung.

(2) Abweichend von Absatz 1 behalten die Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 und (EG) Nr. 1085/2003 ihre Geltung für gültige Mitteilungen oder Anträge auf Änderungen, die zu dem in Artikel 28 Absatz 2 genannten Datum anhängig sind.

*Artikel 28***Inkrafttreten**

Diese Verordnung tritt am 20. Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem 1. Januar 2010.

Abweichend von Absatz 2 dürfen die Empfehlungen zu unvorhergesehenen Änderungen gemäß Artikel 5 ab dem in Absatz 1 genannten Datum des Inkrafttretens angefordert, abgegeben und veröffentlicht werden.

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

Brüssel, den 24. November 2008

Für die Kommission
Günter VERHEUGEN
Vizepräsident

ANHANG I

Zulassungserweiterungen

1. Änderungen bei dem (den) Wirkstoff(en):
 - a) Ersetzen eines chemischen Wirkstoffs durch einen anderen Salz/Ester-Komplex oder ein anderes Salz/Ester-Derivat mit derselben Wirkungskomponente bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
 - b) Ersetzen durch ein anderes Isomer oder eine andere Isomermischung bzw. Ersetzen einer Mischung durch ein isoliertes Isomer (z. B. Ersetzen eines Razemats durch ein einzelnes Enantiomer) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
 - c) Ersetzen eines biologischen Wirkstoffs durch einen Wirkstoff mit einer geringfügig anderen Molekularstruktur bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen, mit folgenden Ausnahmen:
 - Änderungen am Wirkstoff eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen;
 - Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen bei einem Tierimpfstoff gegen die aviäre Influenza, die Maul- und Klauenseuche oder die Blauzungenkrankheit;
 - Austausch eines Stamms bei einem Tierimpfstoff gegen die Pferdeinfluenza;
 - d) Änderung des bei der Herstellung des Antigen- oder des Ursprungsmaterials verwendeten Vektors, einschließlich der Verwendung einer neuen Stammzellbank aus einer anderen Quelle, bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
 - e) ein neuer Ligand bzw. Kopplungsmechanismus für ein radioaktives Arzneimittel bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
 - f) 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 der Art der Anwendung:
 - a) Änderung der Bioverfügbarkeit;
 - b) pharmakokinetische Änderung, z. B. Änderung der Freigabedosis;
 - c) Änderung bzw. Hinzufügen einer neuen Stärke/Potenz;
 - d) Änderung einer Darreichungsform oder Hinzufügen einer neuen Darreichungsform;
 - e) Hinzufügen einer neuen Art der Anwendung ⁽¹⁾.
3. Andere Änderungen, ausschließlich für Tierarzneimittel, die zur Verabreichung an Lebensmittel liefernde Tiere bestimmt sind: Änderung der Zieltierart oder Hinzufügen einer neuen Zieltierart.

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

ANHANG II

Einstufung der Änderungen

1. Folgende Änderungen sind als geringfügige Änderungen des Typs IA einzustufen:
 - a) Änderungen rein administrativer Art im Zusammenhang mit der Identität und den Kontaktdaten:
 - des Zulassungsinhabers;
 - des Herstellers oder Lieferanten eines Ausgangsstoffs, eines Reagens, eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Zwischenerzeugnisses oder eines Fertigerzeugnisses;
 - b) Änderungen im Zusammenhang mit der Streichung eines Herstellungsstandorts, darunter auch für einen Wirkstoff, ein Zwischen- oder Fertigerzeugnis, einen Verpackungsstandort, einen für die Chargenfreigabe verantwortlichen Hersteller, einen Standort, an dem die Chargenkontrolle erfolgt;
 - c) Änderungen aufgrund geringfügiger Änderungen an einem genehmigten physikalisch-chemischen Prüfverfahren, wenn nachgewiesen wird, dass das aktualisierte Verfahren dem früheren Prüfverfahren mindestens gleichwertig ist, entsprechende Validierungsstudien durchgeführt wurden und die Ergebnisse belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren mindestens gleichwertig ist;
 - d) Änderungen aufgrund geänderter Spezifikationen des Wirkstoffs oder eines Hilfsstoffs zwecks Anpassung an eine Aktualisierung der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats, wenn die Änderung ausschließlich zwecks Übereinstimmung mit dem Arzneibuch vorgenommen wird und die Spezifikationen in Bezug auf produktspezifische Eigenschaften unverändert bleiben;
 - e) Änderungen aufgrund eines veränderten Verpackungsmaterials, welches mit dem Fertigerzeugnis nicht in Berührung kommt, die die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen;
 - f) Änderungen im Zusammenhang mit der Verschärfung der Spezifikationsgrenzwerte, wenn die Änderung nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte ist und nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückgeht.
2. Folgende Änderungen sind als größere Änderungen des Typs II einzustufen:
 - a) Änderungen im Zusammenhang mit dem Hinzufügen einer neuen therapeutischen Indikation oder der Änderung einer bestehenden Indikation;
 - b) Änderungen im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen der Zusammenfassung der Produktmerkmale vor allem aufgrund neuer Erkenntnisse zu Qualität, vorklinischen und klinischen Studien oder Pharmakovigilanz;
 - c) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen außerhalb des Bereichs der genehmigten Spezifikationen, Grenzwerte oder Akzeptanzkriterien;
 - d) Änderungen im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Formulierung, der Spezifikationen oder des Verunreinigungsprofils des Wirkstoffs oder des Fertigarzneimittels, die sich deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können;
 - e) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen des Herstellungsverfahrens oder -standorts des Wirkstoffs für ein biologisches Arzneimittel;
 - f) Änderungen im Zusammenhang mit der Einführung eines neuen oder der Erweiterung eines genehmigten „Design Space“, falls dieser gemäß den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Leitlinien entwickelt wurde;
 - g) Änderungen, die sich durch eine geänderte oder hinzugefügte nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzte Zieltierart ergeben;

- h) Änderungen, die sich durch den Austausch oder die Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen bei einem Tierimpfstoff gegen die aviäre Influenza, die Maul- und Klauenseuche oder die Blauzungenkrankheit ergeben;
 - i) Änderungen, die sich durch den Austausch eines Stamms bei einem Tierimpfstoff gegen die Pferdeinfluenza ergeben;
 - j) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen des Wirkstoffs eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen;
 - k) Änderungen im Zusammenhang mit der Wartezeit eines Tierarzneimittels.
-

ANHANG III

Fälle, in denen Änderungen gemäß Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe b zusammengefasst werden können

1. Bei einer der Änderungen der Gruppe handelt es sich um die Erweiterung der Zulassung.
 2. Bei einer der Änderungen der Gruppe handelt es sich um eine größere Änderung des Typs II; alle anderen Änderungen der Gruppe gehen auf diese größere Änderung des Typs II zurück.
 3. Bei einer der Änderungen der Gruppe handelt es sich um eine geringfügige Änderung des Typs IB; alle anderen Änderungen der Gruppe sind geringfügige Änderungen und gehen auf diese geringfügige Änderung des Typs IB zurück.
 4. Sämtliche Änderungen der Gruppe beziehen sich ausschließlich auf Änderungen administrativer Art an der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
 5. Sämtliche Änderungen der Gruppe betreffen eine Wirkstoff-Stammdatei, eine Impfantigen-Stammdokumentation oder Plasma-Stammdaten.
 6. Sämtliche Änderungen der Gruppe beziehen sich auf ein Vorhaben, durch das das Herstellungsverfahren und die Qualität des betreffenden Arzneimittels oder seines Wirkstoffs/seiner Wirkstoffe verbessert werden sollen.
 7. Sämtliche Änderungen der Gruppe betreffen die Qualität eines pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen.
 8. Bei sämtlichen Änderungen der Gruppe handelt es sich um Änderungen am Pharmakovigilanz-System gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben ia und n der Richtlinie 2001/83/EG oder gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben k und o der Richtlinie 2001/82/EG.
 9. Sämtliche Änderungen der Gruppe gehen auf eine bestimmte Notfallmaßnahme zurück und werden gemäß Artikel 22 beantragt.
 10. Sämtliche Änderungen der Gruppe beziehen sich auf die Etikettierung einer bestimmten Arzneimittelklasse.
 11. Sämtliche Änderungen der Gruppe gehen auf die Beurteilung in einem regelmäßigen aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit zurück.
 12. Sämtliche Änderungen der Gruppe gehen auf eine bestimmte Unbedenklichkeitsstudie zurück, die nach der Zulassung unter Aufsicht des Zulassungsinhabers durchgeführt wurde.
 13. Sämtliche Änderungen der Gruppe gehen auf eine bestimmte Verpflichtung gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zurück.
 14. Sämtliche Änderungen der Gruppe gehen auf ein bestimmtes Verfahren oder eine bestimmte Bedingung gemäß Artikel 14 Absatz 8 oder Artikel 39 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EG oder Artikel 26 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG zurück.
-

ANHANG IV

Vorzulegende Unterlagen

1. Ein Verzeichnis aller von der Mitteilung oder dem Antrag betroffenen Zulassungen.
2. Eine Beschreibung aller beantragten Änderungen, einschließlich:
 - a) des Datums der Durchführung der einzelnen Änderungen im Falle geringfügiger Änderungen des Typs IA;
 - b) — im Falle geringfügiger Änderungen des Typs IA, die keine sofortige Mitteilung erfordern — einer Beschreibung aller geringfügigen Änderungen des Typs IA, die in den vergangenen 12 Monaten an der (den) betreffenden Zulassung(en) vorgenommen und noch nicht mitgeteilt wurden.
3. Alle erforderlichen Unterlagen, die in den in Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe b genannten Leitlinien aufgeführt sind.
4. Eine Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den Änderungen, falls eine Änderung zu weiteren Änderungen an derselben Zulassung führt oder auf andere Änderungen zurückgeht.
5. Im Falle von Änderungen an zentralisierten Zulassungen die entsprechende Gebühr gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 des Rates ⁽¹⁾.
6. Im Falle von Änderungen an Zulassungen, die von den zuständigen Behörden von Mitgliedstaaten erteilt wurden:
 - a) ein Verzeichnis dieser Mitgliedstaaten, gegebenenfalls unter Angabe des Referenzmitgliedstaats;
 - b) die fälligen Gebühren, die aufgrund der geltenden innerstaatlichen Vorschriften der betroffenen Mitgliedstaaten zu entrichten sind.

⁽¹⁾ ABl. L 35 vom 15.2.1995, S. 1.

ANHANG V

TEIL 1

Änderungen, die sich auf eine Änderung oder Ergänzung der therapeutischen Indikationen beziehen.

TEIL 2

1. Änderungen, die sich auf eine Änderung oder Ergänzung einer nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzten Zieltierart beziehen.
 2. Änderungen, die sich auf den Austausch oder die Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen bei einem Tierimpfstoff gegen die aviäre Influenza, die Maul- und Klauenseuche oder die Blauzungenkrankheit beziehen.
 3. Änderungen, die sich auf den Austausch eines Stamms bei einem Tierimpfstoff gegen die Pferdeinfluenza beziehen.
-