

**Mitteilung der Kommission — Leitlinien zur Handhabung der Verfahren nach Kapitel II, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln**

(2009/C 323/04)

### 1. EINLEITUNG

Die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln<sup>(1)</sup>, im Folgenden die „Änderungsverordnung“ genannt, wurde am 12. Dezember 2008 im Amtsblatt veröffentlicht. Mit der Änderungsverordnung sollte ein einfacher, klarer und flexibler Rechtsrahmen für die Handhabung von Änderungen von Arzneimittelzulassungen geschaffen und gleichzeitig ein hohes Maß an Schutz der öffentlichen Gesundheit und der Tiergesundheit gewährleistet werden.

Nach Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe b der Änderungsverordnung muss die Kommission Leitlinien für die Handhabung der in den Kapiteln II, III und IV dieser Verordnung festgelegten Verfahren sowie für die gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen erstellen.

Diese Leitlinien geben somit genauen Aufschluss über den Ablauf dieser Verfahren und erfassen alle Schritte von der Einreichung eines Antrags auf Prüfung von Änderungen einer Zulassung bis hin zum Abschluss des Antragsverfahrens und enthalten die Fristen und Verfahrensschritte für die aufgrund einer genehmigten Änderung gegebenenfalls erforderliche Anpassung einer Zulassung durch die zuständigen Behörden.

Die Auslegung und die Anwendung der Änderungsverordnung sollen durch diese Leitlinien erleichtert werden. Falls in Bezug auf die geltenden Vorschriften Zweifel bestehen, sollte auf die entsprechenden Bestimmungen der Änderungsverordnung Bezug genommen werden.

Die für diese Leitlinien maßgeblichen Begriffsbestimmungen sind der Richtlinie 2001/82/EG, der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Änderungsverordnung zu entnehmen. Ferner sind Antragsteller, die derselben Mutterfirma oder demselben Konzern angehören, oder auch Antragsteller, die Vereinbarungen geschlossen haben oder konzertierte Praktiken für das Inverkehrbringen des fraglichen Arzneimittels verfolgen, im Sinne dieser Leitlinien als ein und derselbe Zulassungsinhaber zu verstehen.<sup>(2)</sup>

Die vorliegenden Leitlinien beziehen sich auf die in Artikel 1 Absatz 1 der Änderungsverordnung aufgeführten Änderungen.

Wird in diesen Leitlinien auf das zentralisierte Verfahren Bezug genommen, geht es um die Handhabung jener Zulassungsänderungen, die nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurden. Wird auf das einzelstaatliche Verfahren Bezug genommen, geht es um die Handhabung jener Zulassungsänderungen, die nach der Richtlinie 87/22/EWG, nach den Artikeln den 32 und 33 der Richtlinie 2001/82/EG und den Artikeln den 28 und 29 der Richtlinie 2001/83/EG erteilt wurden, sowie jener Zulassungen, die im Wege der Verweisung an den zuständigen Ausschuss nach den Artikeln den 36, 37 und 38 der Richtlinie 2001/82/EG oder nach den Artikeln den 32, 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG erteilt wurden, was zu einer vollständigen Harmonisierung geführt hat. Zulassungsänderungen, die im Wege eines rein einzelstaatlichen Verfahrens erteilt wurden, fallen nicht unter diese Leitlinien.

Wird in diesen Leitlinien auf die „betroffenen Mitgliedstaaten“ Bezug genommen, so ist in Einklang mit Artikel 2 Absatz 6 der Änderungsverordnung darunter jeder Mitgliedstaat zu verstehen, dessen zuständige Behörde eine Zulassung für das fragliche Arzneimittel erteilt hat. Wird auf die „anderen betroffenen Mitgliedstaaten“ Bezug genommen, sind darunter alle betroffenen Mitgliedstaaten außer dem Referenzmitgliedstaat zu verstehen.

### 2. ANLEITUNG FÜR DIE VERFAHRENSTECHNISCHE HANDHABUNG VON ZULASSUNGSÄNDERUNGEN

Die Handhabung von Änderungen betrifft folgende in Artikel 2 der Änderungsverordnung definierte Kategorien:

- Geringfügige Änderungen des Typs IA,
- Geringfügige Änderungen des Typs IB,
- Größere Änderungen des Typs II,
- Erweiterungen,
- Notfallmaßnahmen.

In Bezug auf jede dieser Kategorien wird eine Anleitung für die Einreichung, Zusammenfassung und Handhabung von Änderungen der in Artikel 1 Absatz 1 der Änderungsverordnung aufgeführten Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln gegeben.

<sup>(1)</sup> ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7.

<sup>(2)</sup> ABl. C 229 vom 22.7.1998, S. 4.

Die Zulassungsinhaber sind angehalten, den Referenzmitgliedstaat oder die Europäische Arzneimittel-Agentur (im Folgenden „die Agentur“ genannt) <sup>(1)</sup> über in den kommenden 6-12 Monaten bevorstehende Änderungsanträge zu unterrichten, damit eine optimale Planung, die Bereitstellung von Ressourcen und die Lösung eventueller verfahrenstechnischer Fragen (z. B. Behandlung sich überschneidender Anträge) möglich sind. Insbesondere wird den Zulassungsinhabern empfohlen, den Referenzmitgliedstaat oder die Agentur mindestens zwei Monate vorher zu informieren, wenn zusammengefasste Änderungen beantragt werden, die nicht in Anhang III der Änderungsverordnung aufgeführt sind, und zu begründen, warum diese zusammengefasst wurden.

Der Referenzmitgliedstaat oder die Agentur stehen den Zulassungsinhabern zur Verfügung, um etwaige Fragen zu klären, die sich im Zusammenhang mit einem konkret anstehenden Änderungsantrag stellen. Falls zweckmäßig, kann vor der Antragstellung ein Gespräch mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur organisiert werden, in dem eingehender rechtlicher und verfahrenstechnischer Rat zu anstehenden Anträgen erteilt werden kann.

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Zusammenfassung von Änderungen, die aus verschiedenen Änderungstypen besteht, entsprechend dem „höchsten“ darin auftretenden Änderungstyp beantragt werden muss und behandelt wird. So gilt beispielsweise eine aus einer Erweiterung und einer größeren Änderung des Typs II bestehende Zusammenfassung als Erweiterungsantrag, und eine aus geringfügigen Änderungen des Typs IB und des Typs IA bestehende Zusammenfassung wird als Mitteilung des Typs IB behandelt.

Wird in diesen Leitlinien auf die Einreichung von Änderungsmitteilungen oder -anträgen Bezug genommen, gilt Folgendes: im Fall des zentralisierten Verfahrens veröffentlicht die Agentur, wie viele Exemplare für einen Verfahrenstyp jeweils vorzulegen sind; im Fall des einzelstaatlichen Verfahrens werden diese Angaben von der jeweiligen Koordinierungsgruppe veröffentlicht, die gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/82/EG für Tierarzneimittel und gemäß Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG für Humanarzneimittel eingerichtet wurde (im Folgenden „die Koordinierungsgruppe“).

Die Zulassungsinhaber werden darauf hingewiesen, dass sie auf Verlangen einer maßgeblichen Behörde unverzüglich alle Informationen vorlegen sollten, die sich auf die Durchführung einer bestimmten Zulassungsänderung beziehen.

## 2.1 Geringfügige Änderungen des Typs IA

Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung zur Anwendung der Artikel 7, 8, 11, 14, 17, 23 und 24 der Änderungsverordnung auf geringfügige Änderungen des Typs IA.

Sowohl in der Änderungsverordnung als auch in der „Commission guideline on the details of the various categories of variations“ (Ausführliche Leitlinien der Kommission für die verschie-

denen Kategorien von Änderungen, im Folgenden die „Einstufungsleitlinien der Kommission“ genannt) ist eine Liste jener Änderungen enthalten, die als geringfügige Änderungen des Typs IA gelten. Derartige geringfügige Änderungen bedürfen keiner vorherigen Genehmigung, müssen vom Zulassungsinhaber jedoch innerhalb von zwölf Monaten nach ihrer Durchführung gemeldet werden (Verfahren mit anschließender Mitteilung, „Do and Tell Procedure“). Bei bestimmten Änderungen des Typs IA ist jedoch zur Gewährleistung der ständigen Überwachung des betreffenden Arzneimittels eine Mitteilung unverzüglich nach Durchführung der Änderung vonnöten.

Den Einstufungsleitlinien der Kommission ist zu entnehmen, welche Bedingungen eine Änderung erfüllen muss, damit das Verfahren einer Typ-IA-Mitteilung zum Tragen kommt, und welche geringfügigen Änderungen des Typs IA unverzüglich nach ihrer Durchführung mitgeteilt werden müssen.

### 2.1.1 Einreichung von Mitteilungen über Änderungen des Typs IA

Innerhalb von 12 Monaten oder unverzüglich nach Durchführung einer geringfügigen Änderung des Typs IA muss der Zulassungsinhaber eine Mitteilung gleichzeitig an alle betroffenen Mitgliedstaaten oder an die Agentur richten. Ein Zulassungsinhaber hat die Möglichkeit, eine geringfügige Änderung des Typs IA, die nicht unverzüglich mitzuteilen ist, zusammen mit einer unverzüglich mitzuteilenden geringfügigen Änderung des Typs IA oder einer beliebigen anderen Änderung zu übermitteln. Die in Artikel 7 Absatz 2 Buchstaben a und b der Änderungsverordnung festgelegten Voraussetzungen sollten gegeben sein.

Die Frist von 12 Monaten für die Mitteilung geringfügiger Änderungen des Typs IA ermöglicht, dass ein Zulassungsinhaber solche Änderungen einmal im Jahr meldet, indem er mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA einreicht, die er in den vorausgegangenen 12 Monaten durchgeführt hat.

Wie in Artikel 7 Absatz 2 der Änderungsverordnung festgelegt, kann der Zulassungsinhaber mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen. Der Änderungsverordnung zufolge gibt es dafür mehrere mögliche Wege: Der Zulassungsinhaber kann mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA, die dieselbe Zulassung betreffen, in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen, sofern sie derselben maßgeblichen Behörde zum gleichen Zeitpunkt mitgeteilt werden. Der Zulassungsinhaber kann auch mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA, die mehrere Zulassungen betreffen, in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen, sofern es sich für alle Zulassungen um dieselben Änderungen handelt und sie derselben maßgeblichen Behörde zum gleichen Zeitpunkt mitgeteilt werden.

Werden jährliche Berichterstattung und Zusammenfassung von geringfügigen Änderungen des Typs IA kombiniert, kann es sein, dass der so genannte „Jahresbericht“ mehrere Mitteilungen umfasst, wobei sich manche darunter auf einzelne geringfügige Änderungen des Typs IA, andere auf eine Zusammenfassung geringfügiger Änderungen des Typs IA von einer einzelnen Zulassung und wieder andere auf eine Zusammenfassung geringfügiger Änderungen des Typs IA von mehreren Zulassungen beziehen können, wie in Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe a vorgesehen.

<sup>(1)</sup> Ist in diesem Zusammenhang von „Referenzmitgliedstaat“ die Rede, geht es um Arzneimittel, die im Wege eines einzelstaatlichen Verfahrens zugelassen wurden. Wird auf die Agentur Bezug genommen, geht es um Arzneimittel, die im Wege des zentralisierten Verfahrens zugelassen wurden.

Sind die Voraussetzungen für eine Zusammenfassung nicht erfüllt, enthält die jährliche Meldung eine Mitteilung für jede eingereichte Änderung.

Die Mitteilung muss die Unterlagen gemäß Anhang IV der Änderungsverordnung enthalten, die nachstehend im Einklang mit den entsprechenden Überschriften und der Nummerierung nach dem Format der „Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union: Band 2B, Mitteilung an die Antragsteller“ („The rules governing medicinal products in the European Community: Volume 2B, Notice to Applicants“) (im Folgenden „EU-CTD“) oder nach dem Format der „Mitteilung an die Antragsteller“, Band 6B, (ist kein Format nach EU-CTD vorhanden, gilt das Format für Tierarzneimittel) aufgeführt sind:

- Ein Anschreiben,
- das ausgefüllte EU-Formular des Antrags auf Änderung (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht), das genaue Angaben zu den betreffenden Zulassungen sowie eine Beschreibung aller eingereichten Änderungen samt dem Datum ihrer Durchführung enthält. Falls sich eine Änderung aus einer anderen Änderung ergibt oder mit ihr zusammenhängt, sollte der Zusammenhang dieser Änderungen im entsprechenden Abschnitt des Antragsformulars beschrieben werden,
- es ist auf den jeweiligen Teil der Einstufungsleitlinien der Kommission zu verweisen und anzugeben, dass alle Voraussetzungen und Dokumentationsauflagen erfüllt sind, oder es ist gegebenenfalls auf die veröffentlichte Empfehlung nach Artikel 5 zu verweisen, die für den betreffenden Antrag verwendet wurde,
- alle Unterlagen gemäß den Einstufungsleitlinien der Kommission,
- falls sich die Änderungen auf die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken, ist auch die geänderte Zusammenfassung der Merkmale, Etikettierung oder Packungsbeilage (im Folgenden „die Arzneimittelinformationen“) im entsprechenden Format einzureichen. Falls sich die Änderung des Typs IA auf die Gesamtgestaltung und Lesbarkeit der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung oder der Packungsbeilage auswirkt, sollten Muster oder Kopien gemäß Kapitel 7 von Band 2A oder Band 6A der Mitteilung an die Antragsteller oder gemäß der im Einzelfall getroffenen Absprache mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vorgelegt werden,

Bei Änderungen im einzelstaatlichen Verfahren sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versendendaten erhalten, aus der die Verfahrensnummer der Änderung des Typs IA, das Datum, an dem die Anträge jedem betroffenen Mitgliedstaat übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den nationalen zuständigen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Änderungen im zentralisierten Verfahren sollte die jeweilige Gebühr für die geringfügigen Änderungen des Typs IA gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 im Einklang mit den Finanzverfahren der Agentur entrichtet werden.

Bei zusammengefassten geringfügigen Änderungen des Typs IA gemäß Artikel 7 der Änderungsverordnung, die mehrere Zulassungen desselben Zulassungsinhabers betreffen, sollten ein gemeinsames Anschreiben und Antragsformular sowie für jedes betroffene Arzneimittel jeweils separate unterstützende Unterlagen und die (gegebenenfalls) geänderten Arzneimittelinformationen eingereicht werden. Dies gestattet es den maßgeblichen Behörden, das Dossier jeder in der Zusammenfassung enthaltenen Zulassung anhand der betreffenden geänderten oder neuen Informationen zu aktualisieren.

#### 2.1.2 Überprüfung von Änderungen des Typs IA im einzelstaatlichen Verfahren

Der Referenzmitgliedstaat überprüft die Mitteilung einer Änderung des Typs IA innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Mitteilung.

Spätestens am 30. Tag unterrichtet der Referenzmitgliedstaat den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten über das Prüfungsergebnis. Falls die Zulassung eine Anpassung der Entscheidung über die Erteilung der Zulassung erfordert, aktualisieren alle betroffenen Mitgliedstaaten die Zulassung innerhalb von zwei Monaten nach Zusendung der Benachrichtigung über das Prüfergebnis durch den Referenzmitgliedstaat oder innerhalb von sechs Monaten nach Zusendung der Benachrichtigung über das Prüfergebnis durch den Referenzmitgliedstaat bei geringfügigen Änderungen des Typs IA, die eine unverzügliche Mitteilung erfordern.

Werden eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA als Bestandteil einer Mitteilung eingereicht, teilt der Referenzmitgliedstaat dem Zulassungsinhaber mit, welche Änderungen bei der Überprüfung angenommen oder abgelehnt wurden. Der Zulassungsinhaber muss eine Durchführung der abgelehnten Änderungen unverzüglich einstellen. Enthält der Antrag bei der Einreichung nicht alle erforderlichen Unterlagen, führt dies zwar bei geringfügigen Änderungen des Typs IA nicht unbedingt zu einer sofortigen Ablehnung der beantragten Änderung, sofern der Antragsteller alle fehlenden Unterlagen auf Verlangen der maßgeblichen Behörde unverzüglich vorlegt, es muss jedoch betont werden, dass eine geringfügige Änderung des Typs IA unter bestimmten Umständen abgelehnt werden kann, was zur Folge hat, dass der Antragsteller die Anwendung bereits durchgeführter Änderungen einstellen muss.

#### 2.1.3 Überprüfung von Änderungen des Typs IA im zentralisierten Verfahren

Die Agentur überprüft innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt die Mitteilung des Typs IA ohne Einbeziehung des Berichterstatters für das betreffende Arzneimittel, der vom Ausschuss für Humanarzneimittel oder vom Ausschuss für Tierarzneimittel ernannt wurde. Die Agentur übermittelt dem Berichtersteller jedoch eine Abschrift der Mitteilung des Typs IA zur Information.

Spätestens am 30. Tag unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber und die Kommission über das Prüfergebnis und darüber, ob die Entscheidung der Kommission über die Erteilung der Zulassung einer Anpassung bedarf. Ist dies der Fall, so aktualisiert die Kommission diese Zulassung innerhalb von 2 Monaten beziehungsweise innerhalb von 6 Monaten bei geringfügigen Änderungen des Typs IA, die eine unverzügliche Mitteilung erfordern.

Werden mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA als Bestandteil einer Mitteilung eingereicht, teilt die Agentur dem Zulassungsinhaber und der Kommission unmissverständlich mit, welche Änderungen bei der Überprüfung angenommen oder abgelehnt wurden. Der Zulassungsinhaber muss eine Durchführung der abgelehnten Änderungen unverzüglich einstellen. Enthält der Antrag bei der Einreichung nicht alle erforderlichen Unterlagen, führt dies zwar bei geringfügigen Änderungen des Typs IA nicht unbedingt zu einer sofortigen Ablehnung der beantragten Änderung, sofern der Antragsteller alle fehlenden Unterlagen auf Verlangen der Agentur unverzüglich nachreicht, es muss aber betont werden, dass eine geringfügige Änderung des Typs IA unter bestimmten Umständen abgelehnt werden kann, was zur Folge hat, dass der Antragsteller die Anwendung bereits durchgeführter Änderungen einstellen muss.

Wurde eine Zusammenfassung von geringfügigen Änderungen des Typs IA genehmigt, die ein und dieselbe Zulassung betreffen, aktualisiert die Kommission diese Zulassung durch eine einzige Entscheidung, in der alle genehmigten geringfügigen Änderungen des Typs IA erfasst sind.

Wurde eine Zusammenfassung von geringfügigen Änderungen des Typs IA genehmigt, die mehrere Zulassungen betreffen, aktualisiert die Kommission diese Zulassungen durch eine Entscheidung je betroffene Zulassung.

## 2.2 Geringfügige Änderungen des Typs IB

Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung zur Anwendung der Artikel 7, 9, 11, 15, 17, 23 und 24 der Änderungsverordnung auf geringfügige Änderungen des Typs IB.

In der Änderungsverordnung und den Einstufungsleitlinien der Kommission ist festgelegt, welche Änderungen als geringfügige Änderungen des Typs IB gelten. Derartige geringfügige Änderungen sind vor ihrer Durchführung mitteilungs pflichtig. Der Zulassungsinhaber muss eine Stillhaltefrist von 30 Tagen abwarten, um sicherzustellen, dass die Mitteilung von den maßgeblichen Behörden akzeptiert wird, bevor er die Änderung durchführt (Verfahren mit Stillhaltefrist, „Tell, Wait and Do“).

### 2.2.1 Einreichung von Mitteilungen über Änderungen des Typs IB

Der Zulassungsinhaber muss eine Mitteilung über geringfügige Änderungen des Typs IB gleichzeitig an alle betroffenen Mitgliedstaaten oder an die Agentur richten.

Zulassungsinhaber können für ein und dieselbe Zulassung mehrere geringfügige Änderungen des Typs IB in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen oder eine geringfügige Änderung des Typs IB mit anderen geringfügigen Änderungen in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen, sofern dies einem der Fälle nach Anhang III der Änderungsverordnung entspricht oder im Vorfeld mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vereinbart wurde.

Falls dieselbe geringfügige Änderung des Typs IB oder dieselbe Zusammenfassung von geringfügigen Änderungen, wie oben beschrieben, mehrere Zulassungen ein und desselben Zulassungsinhabers betreffen, kann der Zulassungsinhaber diese Änderungen wahlweise auch als Antrag auf ein „Verfahren zur

Arbeitsteilung“ (siehe Abschnitt 3 zum Thema „Arbeitsteilung“) einreichen.

Die Mitteilung muss die Unterlagen gemäß Anhang IV der Änderungsverordnung enthalten, die nachstehend im Einklang mit den entsprechenden Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format oder nach dem Format von Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (ist kein Format nach EU-CTD vorhanden, gilt das Format für Tierarzneimittel) aufgeführt sind:

- Ein Anschreiben,
- das ausgefüllte EU-Formular des Antrags auf Änderung (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht), das genaue Angaben zu den betreffenden Zulassungen enthält. Falls sich eine Änderung aus einer anderen Änderung ergibt oder mit ihr zusammenhängt, sollte der Zusammenhang dieser Änderungen im entsprechenden Abschnitt des Antragsformulars beschrieben werden. Gilt eine Änderung als nicht eingestuft, ist eine ausführliche Begründung für ihre Einreichung als Mitteilung des Typs IB aufzunehmen,
- es ist auf den jeweiligen Teil der Einstufungsleitlinie der Kommission oder gegebenenfalls auf die veröffentlichte Empfehlung nach Artikel 5 zu verweisen, die für den betreffenden Antrag verwendet wurde,
- einschlägige Unterlagen zur Begründung der vorgeschlagenen Änderung, darunter auch etwaige in den Einstufungsleitlinien der Kommission genannte Unterlagen,
- bei Änderungen, die von der zuständigen Behörde aufgrund neu vorgelegter Daten verlangt werden, z.B. gemäß Auflagen nach dem Inverkehrbringen oder im Rahmen von Pharmakovigilanzpflichten, sollte dem Anschreiben eine Abschrift der Anweisung beigefügt werden,
- falls sich die Änderungen auf die Fachinformation, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken, sind auch diese geänderten Arzneimittelinformationen im entsprechenden Format vorzulegen. Falls sich die geringfügige Änderung des Typs IB auf die Gesamtgestaltung und Lesbarkeit der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung oder der Packungsbeilage auswirkt, sollten Muster oder Kopien gemäß Kapitel 7 von Band 2A oder Band 6A der Mitteilung an die Antragsteller oder gemäß der im Einzelfall getroffenen Absprache mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vorgelegt werden.

Bei Änderungen im einzelstaatlichen Verfahren sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versendendaten erhalten, aus der die Verfahrensnummer der Änderungen des Typs IB, das Datum, an denen die Anträge jedem betroffenen Mitgliedstaat übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den zuständigen nationalen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Änderungen im zentralisierten Verfahren sollte die jeweilige Gebühr für die geringfügigen Änderungen des Typs IB gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 im Einklang mit den Finanzverfahren der Agentur entrichtet werden.

### 2.2.2 Überprüfung von Änderungen des Typs IB im einzelstaatliche Verfahren

Nach Erhalt wird mit einer Mitteilung des Typs IB wie folgt verfahren:

Der Referenzmitgliedstaat prüft innerhalb von 7 Kalendertagen, ob die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB gelten kann und ob die Mitteilung korrekt und vollständig ist („Validierung“), bevor das Beurteilungsverfahren eingeleitet wird.

Falls die vorgeschlagene Änderung nach den Einstufungsleitlinien der Kommission nicht als geringfügige Änderung des Typs IB gilt oder nicht in einer Empfehlung nach Artikel 5 der Änderungsverordnung als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft wurde und falls der Referenzmitgliedstaat der Auffassung ist, dass sie erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben kann, setzt der Referenzmitgliedstaat die anderen betroffenen Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber unverzüglich davon in Kenntnis.

Widersprechen die anderen betroffenen Mitgliedstaaten nicht innerhalb von 7 Tagen, wird der Zulassungsinhaber aufgefordert, seinen Änderungsantrag so zu überarbeiten und zu ergänzen, dass er die Anforderungen eines Antrags auf eine größere Änderung des Typs II erfüllt. Nach Erhalt des gültigen überarbeiteten Änderungsantrags wird das Verfahren zur Beurteilung einer Änderung des Typs II (siehe Abschnitt 2.3.2) eingeleitet.

Widersprechen die anderen betroffenen Mitgliedstaaten dem Referenzmitgliedstaat, obliegt die endgültige Entscheidung über die Einstufung der vorgeschlagenen Änderung dem Referenzmitgliedstaat, der dabei die erhaltenen Anmerkungen berücksichtigt.

Ist der Referenzmitgliedstaat der Auffassung, dass die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB gelten kann, wird der Zulassungsinhaber von dem Ergebnis der Validierung und dem Datum des Verfahrensbeginns in Kenntnis gesetzt.

Innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung unterrichtet der Referenzmitgliedstaat den Zulassungsinhaber über das Ergebnis des Verfahrens. Hat der Referenzmitgliedstaat dem Zulassungsinhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung seinen Bescheid übermittelt, gilt die Mitteilung als angenommen.

Bei einem negativen Ergebnis kann der Zulassungsinhaber die Mitteilung innerhalb von 30 Tagen nachbessern, um die Gründe für die Ablehnung des Änderungsantrags gebührend zu berücksichtigen. Falls der Zulassungsinhaber die Mitteilung nicht, wie verlangt, innerhalb von 30 Tagen nachbessert, gilt die Änderung als von allen anderen betroffenen Mitgliedstaaten abgelehnt.

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der nachgebesserten Mitteilung unterrichtet der Referenzmitgliedstaat den Zulassungsinhaber darüber, ob die Änderungen endgültig angenommen oder abgelehnt wurden (und begründet ein gegebenenfalls negatives Ergebnis). Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten werden entsprechend unterrichtet.

Wird eine Zusammenfassung geringfügiger Änderungen als Bestandteil einer Mitteilung eingereicht, unterrichtet der Referenzmitgliedstaat den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten darüber, welche Änderungen er nach Prüfung angenommen oder abgelehnt hat.

Die maßgeblichen Behörden aktualisieren gegebenenfalls die Zulassung innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss des Verfahrens durch den Referenzmitgliedstaat. Geringfügige Änderungen des Typs IB, die angenommen wurden, können jedoch durchgeführt werden, ohne dass eine Aktualisierung der Zulassung abgewartet werden muss.

### 2.2.3 Überprüfung von Änderungen des Typs IB im zentralisierten Verfahren

Nach Erhalt einer Mitteilung des Typs IB verfährt die Agentur mit einer Mitteilung wie folgt:

Die Agentur prüft innerhalb von 7 Kalendertagen, ob die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB gelten kann und ob die Mitteilung korrekt und vollständig ist („Validierung“), bevor sie das Beurteilungsverfahren einleitet.

Falls die vorgeschlagene Änderung nach den Einstufungsleitlinien der Kommission nicht als geringfügige Änderung des Typs IB gilt oder nicht in einer Empfehlung nach Artikel 5 der Änderungsverordnung als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft wurde und falls die Agentur der Auffassung ist, dass sie erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben kann, wird der Zulassungsinhaber davon unterrichtet und dazu aufgefordert, den Änderungsantrag so zu überarbeiten und zu ergänzen, dass er die Anforderungen eines Antrags auf eine größere Änderung des Typs II erfüllt. Nach Erhalt des gültigen überarbeiteten Änderungsantrags wird das Verfahren zur Beurteilung einer Änderung des Typs II (siehe Abschnitt 2.3.4) eingeleitet.

Ist die Agentur der Auffassung, dass die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB gelten kann, wird der Zulassungsinhaber von dem Ergebnis der Validierung und dem Datum des Verfahrensbeginns in Kenntnis gesetzt.

Der Berichtersteller wird in die Überprüfung einer Mitteilung des Typs IB einbezogen.

Innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber und die Kommission über das Ergebnis des Verfahrens. Hat die Agentur dem Zulassungsinhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung ihr Gutachten zur Mitteilung übermittelt, gilt die Mitteilung als angenommen.

Bei einem negativen Ergebnis kann der Zulassungsinhaber die Mitteilung innerhalb von 30 Tagen nachbessern, um die Gründe für die Ablehnung des Änderungsantrags gebührend zu berücksichtigen. Falls der Zulassungsinhaber die Mitteilung nicht, wie verlangt, innerhalb von 30 Tagen nachbessert, gilt die Mitteilung als abgelehnt.

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der nachgebesserten Mitteilung unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber und die Kommission darüber, ob die Änderungen endgültig angenommen oder abgelehnt wurden (und begründet ein gegebenenfalls negatives Ergebnis) und ob die Entscheidung der Kommission über die Erteilung der Zulassung einer Anpassung bedarf.

Wird eine Zusammenfassung geringfügiger Änderungen als Bestandteil einer Mitteilung eingereicht, teilt die Agentur dem Zulassungsinhaber unmissverständlich mit, welche Änderungen bei der Überprüfung angenommen oder abgelehnt wurden.

Falls erforderlich, aktualisiert die Kommission die Zulassung innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt der Mitteilung durch die Agentur. Geringfügige Änderungen des Typs IB, die angenommen wurden, können jedoch durchgeführt werden, ohne dass eine Aktualisierung der Zulassung innerhalb von 6 Monaten abgewartet werden muss, und die vereinbarten Änderungen sollten in die Anhänge eines etwaigen anschließenden Regelungsverfahrens aufgenommen werden.

Wurden geringfügige Änderungen einer einzigen Zulassung genehmigt, die in einer einzigen Mitteilung zusammengefasst eingereicht worden waren, aktualisiert die Kommission diese Zulassung durch eine einzige Entscheidung, in der alle genehmigten geringfügigen Änderungen erfasst sind.

### 2.3 Größere Änderungen des Typs II

Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung zur Anwendung der Artikel 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 und 24 der Änderungsverordnung auf größere Änderungen des Typs II.

In der Änderungsverordnung und den Einstufungsleitlinien der Kommission ist festgelegt, welche Änderungen als größere Änderungen des Typs II gelten. Derartige größere Änderungen bedürfen zu ihrer Umsetzung einer vorherigen Genehmigung („Verfahren der Vorabgenehmigung“).

#### 2.3.1 Einreichung von Anträgen auf Änderungen des Typs II

Wird eine größere Änderung des Typs II vorgenommen, muss der Zulassungsinhaber einen Antrag gleichzeitig an alle betroffenen Mitgliedstaaten oder an die Agentur richten.

Zulassungsinhaber können für ein und dieselbe Zulassung mehrere größere Änderungen des Typs II in einem einzigen Antrag zusammenfassen oder eine oder mehrere größere Änderungen des Typs II mit anderen geringfügigen Änderungen in einem einzigen Antrag zusammenfassen, sofern dies einem der Fälle nach Anhang III der Änderungsverordnung entspricht oder mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vereinbart wurde.

Falls dieselbe größere Änderung des Typs II oder dieselbe Zusammenfassung von Änderungen, wie oben beschrieben, mehrere Zulassungen ein und desselben Zulassungsinhabers betrifft, kann der Zulassungsinhaber diese Änderungen wahlweise auch als Antrag auf ein „Verfahren zur Arbeitsteilung“ (siehe Abschnitt 3 zum Thema „Arbeitsteilung“) einreichen.

Der Antrag muss die Unterlagen gemäß Anhang IV der Änderungsverordnung enthalten, die nachstehend im Einklang mit

den entsprechenden Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format oder nach dem Format von Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (ist kein Format nach EU-CTD vorhanden, gilt das Format für Tierarzneimittel) aufgeführt sind:

- Ein Anschreiben,
- das ausgefüllte EU-Formular des Antrags auf Änderung (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht), das genaue Angaben zu den betreffenden Zulassungen enthält. Falls sich eine Änderung aus einer anderen Änderung ergibt oder mit ihr zusammenhängt, sollte der Zusammenhang dieser Änderungen im entsprechenden Abschnitt des Antragsformulars beschrieben werden,
- es ist auf den jeweiligen Teil der Einstufungsleitlinien der Kommission oder gegebenenfalls auf die veröffentlichte Empfehlung nach Artikel 5 zu verweisen, die für den betreffenden Antrag verwendet wurde,
- die Datengrundlage für die vorgeschlagenen Änderungen,
- gegebenenfalls eine Aktualisierung oder Ergänzung der Zusammenfassungen über die Qualität sowie der nichtklinischen und klinischen Übersichten (oder der Sachverständigenberichte bei Tierarzneimitteln). Selbst wenn nur ein einziger nichtklinischer oder klinischer Studienbericht vorgelegt wird, sollte seine einschlägige Zusammenfassung in Modul 2 aufgenommen werden,
- bei Änderungen, die von der zuständigen Behörde aufgrund neu vorgelegter Daten verlangt werden, z.B. gemäß Auflagen nach dem Inverkehrbringen oder im Rahmen von Pharmakovigilanzpflichten, sollte dem Anschreiben eine Abschrift der Anweisung beigefügt werden,
- falls sich die Änderungen auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken, sind auch diese geänderten Arzneimittelinformationen im entsprechenden Format vorzulegen. Falls sich die Änderung des Typs II auf die Gesamtgestaltung und Lesbarkeit der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung oder der Packungsbeilage auswirkt, sollten Muster oder Kopien gemäß Kapitel 7 von Band 2A oder Band 6A der Mitteilung an die Antragsteller oder gemäß der im Einzelfall getroffenen Absprache mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vorgelegt werden.

Bei Änderungen im einzelstaatlichen Verfahren sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versendendaten erhalten, aus der die Verfahrensnummer der Änderung des Typs II, das Datum, an dem die Anträge jedem betroffenen Mitgliedstaat übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den nationalen zuständigen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Änderungen im zentralisierten Verfahren sollte die jeweilige Gebühr für die Änderungen des Typs II gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 im Einklang mit den Finanzverfahren der Agentur entrichtet werden.

### 2.3.2 Beurteilung von Änderungen des Typs II im einzelstaatlichen Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags auf Änderung des Typs II verfährt der Referenzmitgliedstaat mit dem Antrag wie folgt:

Wurde der Antrag gleichzeitig an alle betroffenen Mitgliedstaaten gerichtet und enthält er die unter Nummer 2.3.1 aufgeführten Unterlagen, bestätigt der Referenzmitgliedstaat den Empfang eines gültigen Antrags auf eine größere Änderung des Typs II. Das Verfahren beginnt mit dem Datum, an dem der Referenzmitgliedstaat den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt. Der Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten werden zu Verfahrensbeginn über den Zeitplan unterrichtet.

In der Regel gilt für größere Änderungen des Typs II eine Beurteilungsfrist von 60 Tagen. Der Referenzmitgliedstaat kann in Anbetracht der Dringlichkeit einer Angelegenheit diese Frist verkürzen, insbesondere wenn es um Fragen der Sicherheit geht, oder er kann sie bei Zulassungsänderungen aufgrund von Änderungen oder Ergänzungen der therapeutischen Indikation auf 90 Tage verlängern. Bei Änderungen der Zulassung von Tierarzneimitteln, die in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung aufgeführt sind, gilt eine Frist von 90 Tagen.

Der Referenzmitgliedstaat erstellt entsprechend dem mitgeteilten Zeitplan einen Entwurf des Beurteilungsberichts und übermittelt ihn den anderen betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme sowie dem Zulassungsinhaber zur Information. Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten übermitteln dem Referenzmitgliedstaat innerhalb der zeitplangemäßen Frist ihre Anmerkungen zum Beurteilungsentwurf.

Der Referenzmitgliedstaat kann den Zulassungsinhaber innerhalb der Beurteilungsfrist auffordern, zusätzliche Angaben vorzulegen.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. In der Regel wird es für die Dauer eines Monats ausgesetzt. Wünscht der Zulassungsinhaber eine längere Aussetzung des Verfahrens, sollte er dies beim Referenzmitgliedstaat unter Angabe von Gründen beantragen.

Die Beurteilung der Antworten kann 30-60 Tage dauern, je nachdem, wie komplex und umfangreich das beim Zulassungsinhaber angeforderte Datenmaterial ist.

Zusammen mit der Aufforderung, ergänzende Informationen vorzulegen, sollte der Zulassungsinhaber auch einen Zeitplan erhalten, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Nachdem er die Antwort des Antragstellers erhalten hat, erstellt der Referenzmitgliedstaat entsprechend dem mitgeteilten Zeitplan einen Entwurf des Beurteilungsberichts und übermittelt ihn den betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme sowie dem Zulassungsinhaber zur Information. Die betroffenen Mitgliedstaaten sollten ihre Anmerkungen zum Entwurf des Beurteilungsberichts innerhalb der zeitplangemäßen Frist übermitteln.

### 2.3.3 Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im einzelstaatlichen Verfahren

Der Referenzmitgliedstaat stellt den Beurteilungsbericht samt Entscheidung über den Antrag vor Ablauf der mitgeteilten Beurteilungsfrist fertig und übermittelt beides den anderen betroffenen Mitgliedstaaten.

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt von Beurteilungsbericht und Entscheidung erkennen die anderen betroffenen Mitgliedstaaten die Entscheidung an und unterrichten den Referenzmitgliedstaat davon.

Stellt ein anderer betroffener Mitgliedstaat innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt von Beurteilungsbericht und Entscheidung eine potenzielle Gefahr für die öffentliche Gesundheit (oder im Fall von Tierarzneimitteln eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt) fest, die eine Anerkennung der Entscheidung verhindert, unterrichtet dieser Mitgliedstaat den Referenzmitgliedstaat darüber und gibt eine ausführliche Begründung für seinen Standpunkt ab.

Der Referenzmitgliedstaat verweist den Antrag an die Koordinierungsgruppen, die Artikel 33 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/82/EG beziehungsweise Artikel 29 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/83/EG auf die strittige Frage anwenden, und unterrichtet den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten davon.

Wird ein Antrag mit zusammengefassten Änderungen an die Koordinierungsgruppe verwiesen, so wird der Antrag in Bezug auf alle darin zusammengefassten Änderungen bis zum Vorliegen einer Entscheidung ausgesetzt, sofern der Referenzmitgliedstaat nicht anders entscheidet. Allerdings befassen sich die Koordinierungsgruppe und gegebenenfalls der Ausschuss für Humanarzneimittel bzw. der Ausschuss für Tierarzneimittel nur mit den betroffenen Änderungen, nicht jedoch mit allen in der Zusammenfassung enthaltenen Änderungen.

Es ist zu beachten, dass in der Änderungsverordnung wie auch beim Verfahren auf Erstzulassung nicht vorgesehen ist, dass der Antragsteller die Koordinierungsgruppe mit seinem Antrag befragen kann.

Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet die anderen betroffenen Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber, ob die Änderungen angenommen oder abgelehnt wurden (und begründet ein gegebenfalls negatives Ergebnis). Wurden mehrere Änderungen des Typs II oder eine Zusammenfassung aus einer oder mehreren Änderungen des Typs II mit anderen, geringfügigen Änderungen in ein und demselben Antrag eingereicht, unterrichtet der Referenzmitgliedstaat den Antragsteller und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten davon, welche Änderungen angenommen oder abgelehnt wurden. Der Antragsteller kann im Verlauf des Verfahrens einzelne Änderungen aus dem Antrag mit zusammengefassten Änderungen streichen.

Nachdem ein positiver Bescheid über beantragte Änderungen ergangen ist, die sich auf die Fachinformation, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken, sollte der Antragsteller innerhalb von 7 Tagen allen betroffenen Mitgliedstaaten den übersetzten Wortlaut der Arzneimittelinformationen übermitteln.

Nach Genehmigung der Änderungen sind die Zulassungen von den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten, soweit erforderlich, an die Änderungen anzupassen, was innerhalb von 2 Monaten zu erfolgen hat oder innerhalb von 30 Tagen, falls die Änderung gemäß Artikel 36 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zu einer sechsmonatigen Verlängerung der Laufzeit des ergänzenden Schutzzertifikats nach Artikel 13 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates führt.

Genehmigte größere Änderungen des Typs II können 30 Tage, nachdem der Zulassungsinhaber durch den Referenzmitgliedstaat über die Genehmigung der Änderungen unterrichtet wurde, durchgeführt werden, sofern die erforderlichen Dokumente für die Anpassung der Zulassung dem betroffenen Mitgliedstaat übermittelt wurden.

Änderungen, die Fragen der Sicherheit berühren, müssen nach einem zwischen Referenzmitgliedstaat und Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.

#### 2.3.4 Beurteilung von Änderungen des Typs II im zentralisierten Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags des Typs II verfährt die Agentur mit dem Antrag wie folgt:

Enthält der bei der Agentur eingereichte Antrag die unter Nummer 2.3.1 aufgeführten Unterlagen, bestätigt die Agentur den Empfang eines gültigen Antrags auf eine größere Änderung des Typs II. Die Agentur leitet das Verfahren spätestens an dem Datum ein, an dem sie den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt. Der Zulassungsinhaber wird zu Verfahrensbeginn über den erlassenen Zeitplan unterrichtet.

In der Regel gilt für größere Änderungen des Typs II eine Beurteilungsfrist von 60 Tagen. Die Agentur kann in Anbetracht der Dringlichkeit einer Angelegenheit diese Frist verkürzen, insbesondere wenn es um Fragen der Sicherheit geht, oder sie kann sie bei Zulassungsänderungen aufgrund von Änderungen oder Ergänzungen der therapeutischen Indikation auf 90 Tage verlängern. Bei Änderungen der Zulassung von Tierarzneimitteln, die in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung aufgeführt sind, gilt eine Frist von 90 Tagen.

Innerhalb der Beurteilungsfrist kann der Ausschuss für Humanarzneimittel beziehungsweise der Ausschuss für Tierarzneimittel zusätzliche Informationen verlangen und einen Zeitplan vorgeben, aus dem hervorgeht, wann der Zulassungsinhaber die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. In der Regel wird es für eine Dauer von bis zu einem Monat ausgesetzt. Um das Verfahren länger als einen Monat aussetzen zu lassen, sollte der Zulassungsinhaber einen begründeten Antrag an die Agentur richten, der vom entsprechenden Ausschuss zu genehmigen ist.

Bei jeder weiteren Aufforderung, zusätzliche Informationen nachzureichen, wird das Verfahren in der Regel erneut um bis zu einen Monat, in begründeten Fällen um höchstens 2 Monate ausgesetzt.

Die Bewertung der Antworten durch den Ausschuss kann 30 bis 60 Tage dauern, je nachdem, wie komplex und umfangreich das beim Zulassungsinhaber angeforderte Datenmaterial ist.

Zusammen mit der erstmaligen und allen weiteren Aufforderungen, ergänzende Informationen nachzureichen, sollte der Zulassungsinhaber auch einen Zeitplan erhalten, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Auf Antrag des Ausschusses oder des Zulassungsinhabers kann gegebenenfalls auch eine mündliche Anhörung vor dem Ausschuss für Humanarzneimittel oder dem Ausschuss für Tierarzneimittel stattfinden.

#### 2.3.5 Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im zentralisierten Verfahren

Hat der Ausschuss für Humanarzneimittel oder der Ausschuss für Tierarzneimittel ein Gutachten abgegeben, unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber und die Kommission innerhalb von 15 Tagen darüber, ob es positiv oder negativ ausgefallen ist (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergebnis) und ob die Entscheidung der Kommission zur Erteilung der Zulassung einer Anpassung bedarf. Wurden mehrere Änderungen des Typs II oder wurde eine Zusammenfassung von einer oder mehreren Änderungen des Typs II und anderen, geringfügigen Änderungen in einem Antrag eingereicht, gibt die Agentur ein Gutachten zum endgültigen Ausgang des Verfahrens ab. In einem solchen Gutachten führt sie auch alle Änderungen auf, die sie ihrer Auffassung nach nicht genehmigen kann. Der Antragsteller kann während des Verfahrens einzelne Änderungen aus dem Antrag mit zusammengefassten Änderungen streichen.

Das Verfahren zur Überprüfung von Gutachten nach Artikel 9 Absatz 2 und Artikel 34 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 gilt auch für die Gutachten über Anträge auf größere Änderungen des Typs II.

Nach Erhalt des abschließenden Gutachtens passt die Kommission, falls erforderlich, die Zulassung an die Änderungen an, was innerhalb von 2 Monaten zu erfolgen hat oder innerhalb von 30 Tagen, falls die Änderung zu einer sechsmonatigen Verlängerung der Laufzeit des ergänzenden Schutzzertifikats führt.

Wurden Änderungen ein und derselben Zulassung genehmigt, die in einer einzigen Mitteilung zusammengefasst eingereicht worden waren, aktualisiert die Kommission diese Zulassung durch eine einzige Entscheidung, in der alle genehmigten Änderungen erfasst sind.

Die genehmigten größeren Änderungen des Typs II dürfen erst dann durchgeführt werden, wenn die Kommission ihre Entscheidung zur Erteilung der Zulassung angepasst und den Zulassungsinhaber davon unterrichtet hat. Ist nach Genehmigung einer größeren Änderung des Typs II keinerlei Anpassung der Entscheidung zur Erteilung der Zulassung erforderlich, darf die genehmigte Änderung erst durchgeführt werden, nachdem der Zulassungsinhaber von der Kommission darüber unterrichtet wurde.

Änderungen, die Fragen der Sicherheit berühren, müssen nach einem zwischen Kommission und Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.

## 2.4 Erweiterungen

In Anhang I der Änderungsverordnung ist aufgeführt, welche Änderungen als Erweiterungen gelten. Wie in Artikel 19 der Änderungsverordnung festgelegt, wird ein Erweiterungsantrag nach demselben Verfahren beurteilt wie die Erstzulassung, auf die er sich bezieht. Eine Zulassungserweiterung erfolgt entweder in Form einer Neuzulassung oder sie wird in die Erstzulassung aufgenommen, auf die sie sich bezieht.

### 2.4.1 Einreichung von Anträgen auf Zulassungserweiterung

Erweiterungsanträge müssen an alle betroffenen Mitgliedstaaten oder an die Agentur gerichtet werden.

Zulassungsinhaber können wahlweise eine oder mehrere Erweiterungen mit einer oder mehreren Änderungen, die dasselbe Arzneimittel betreffen, in einem Antrag zusammenfassen, sofern dies einem der Fälle nach Anhang III der Änderungsverordnung entspricht oder mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vereinbart wurde. In der Änderungsverordnung ist allerdings nicht vorgesehen, dass Anträge auf Erweiterungen im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung bearbeitet werden.

Der Antrag muss, wie nachstehend dargelegt, im Einklang mit den entsprechenden Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format oder nach dem Format von Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (ist kein Format nach EU-CTD vorhanden, gilt das Format für Tierarzneimittel) eingereicht werden:

- Ein Anschreiben,
- das ausgefüllte EU-Antragsformular (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht),
- die Datengrundlage für die vorgeschlagene Erweiterung. Kapitel 1 Anlage IV von Band 2A oder 6A der Mitteilung an die Antragsteller enthält eine Anleitung über die geeigneten zusätzlichen Studien, die für Erweiterungsanträge erforderlich sind,
- ein vollständiges Modul 1 (Teil 1 für Tierarzneimittel) sollte eingereicht werden, wobei zu begründen ist, wenn Daten oder Unterlagen in den jeweiligen Abschnitten von Modul 1 oder Teil 1 fehlen,
- gegebenenfalls eine Aktualisierung oder Ergänzung der Zusammenfassungen über die Qualität sowie der nichtklinischen und klinischen Übersichten (oder der Sachverständigenberichte bei Tierarzneimitteln). Selbst wenn nur ein einziger nichtklinischer oder klinischer Studienbericht vorgelegt wird, sollte seine einschlägige Zusammenfassung in Modul 2 aufgenommen werden,
- falls sich die Erweiterung auf die Fachinformation, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirkt, sind auch diese geänderten Arzneimittelinformationen im entsprechenden Format einzureichen,

Bei Erweiterungsanträgen im einzelstaatlichen Verfahren sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versendendaten erhalten, aus der die Verfahrensnummer, das Datum, an dem die Anträge jedem betroffenen Mitgliedstaat übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jewei-

ligen von den nationalen zuständigen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Erweiterungen im zentralisierten Verfahren sollte die jeweilige Gebühr für die Erweiterungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 im Einklang mit den Finanzverfahren der Agentur entrichtet werden.

### 2.4.2 Beurteilung von Erweiterungen im einzelstaatlichen Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags auf Erweiterung wird mit ihm wie mit einem Antrag auf Erstzulassung gemäß der Richtlinie 2001/82/EG oder der Richtlinie 2001/83/EG sowie nach Kapitel 2 von Band 2A oder 6A der Mitteilung an die Antragsteller verfahren.

### 2.4.3 Beurteilung von Erweiterungen im zentralisierten Verfahren

Nach Erhalt eines Erweiterungsantrags verfährt die Agentur mit ihm wie mit einem Antrag auf Erstzulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

## 2.5 Grippeimpfstoffe für den Menschen

Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung zur Anwendung der Artikel 12 und 18 der Änderungsverordnung auf die jährliche Anpassung der Zulassungsanträge für Grippeimpfstoffe für den Menschen.

Aufgrund der Besonderheiten bei der Herstellung von Grippeimpfstoffen für den Menschen gilt ein spezielles Eilverfahren für die Genehmigung der Änderungen, die durch den regelmäßigen Wirkstoffwechsel zur jährlichen Aktualisierung des Grippeimpfstoffs für den Menschen im Hinblick auf die von der EU für die bevorstehende Saison empfohlenen Virusstämme bedingt ist.

Für alle Änderungen von Grippeimpfstoffen für den Menschen, außer der Einführung der jährlichen Aktualisierung, sind die Änderungsverfahren in anderen Abschnitten dieser Leitlinien maßgeblich. Allerdings kann, falls erforderlich, bei Ausbrechen einer Pandemie gemäß Artikel 21 der Änderungsverordnung ein gesondertes Dringlichkeitsverfahren auf derartige Änderungen angewandt werden.

Das oben genannte Eilverfahren besteht aus zwei Stufen. In der ersten Stufe werden die in Anhang IV aufgeführten administrativen und qualitätsbezogenen Datenelemente bewertet (Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage sowie die chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation). In der zweiten Stufe werden die klinischen Daten und die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels bewertet.

Den Zulassungsinhabern wird empfohlen, die Einreichung der jährlichen Impfstoffanpassung im Vorfeld mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur zu besprechen.

### 2.5.1 Einreichung von Änderungsanträgen zur jährlichen Aktualisierung von Grippeimpfstoffen für den Menschen

Anträge auf Änderungen, die durch den Wirkstoffwechsel zur jährlichen Aktualisierung des Grippeimpfstoffs für den Menschen bedingt sind, müssen beim Referenzmitgliedstaat und bei allen anderen betroffenen Mitgliedstaaten oder bei der Agentur eingereicht werden.

Der Antrag muss, wie nachstehend dargelegt, im Einklang mit den entsprechenden Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format eingereicht werden:

- Ein Anschreiben,
- das ausgefüllte EU-Antragsformular (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht),
- eine Aktualisierung oder Ergänzung der Zusammenfassungen über die Qualität sowie gegebenenfalls der nichtklinischen und klinischen Übersichten. Selbst wenn nur ein einziger nichtklinischer oder klinischer Studienbericht vorgelegt wird, sollte seine einschlägige Zusammenfassung in Modul 2 aufgenommen werden. Die der vorgeschlagenen Änderung zugrundeliegenden chemisch-pharmazeutisch-biologischen Daten:

Ein überarbeiteter chemisch-pharmazeutisch-biologischer Sachverständigenbericht oder eine Ergänzung des aktuellen Sachverständigenberichts. Zudem sind folgende Angaben erforderlich:

Zusammensetzung des Arzneimittels;

Formulierungen der klinischen Prüfungen: aktuelle Formulierung (neue saisonale Stämme);

Herstellungsformulierung: aktuelle Formulierung;

Kopie der genehmigten Spezifikationen in tabellarischer Form;

Herstellungsverfahren:

- Saatviren: Vorgeschichte:
  - Passagenzahl,
  - Charakterisierung von Haemagglutinin und Neuraminidase,
  - Analyseprotokolle (einschließlich Prüfergebnisse der Saatviren);
- monovalente Bulkware:
  - Herstellungsverfahren,
  - stammspezifische Änderungen,
  - Validierung der entscheidenden Herstellungsschritte (neuer Stamm),
    1. Inaktivierung,
    2. Wirksamkeit der Spaltung;

Spezifische Prüfungen zur Qualitätskontrolle: Validierung des SRD-Tests für neue Stämme;

Ergebnisse der Chargenanalyse (monovalente Bulkware): Ergebnisse der ersten drei monovalenten Bulks jedes Arbeitssaatguts aus den neuen Stämmen (einschließlich Test auf Neuraminidase);

Kopie der genehmigten Spezifikationen und der Analysemethoden der Routinetests in tabellarischer Form;

Prüfungen der Haltbarkeit der Wirkstoffe: Ergebnisse der monovalenten Bulks, die länger als ein Jahr verwendet werden;

Prüfung der Haltbarkeit des Fertigarzneimittels: Ergebnisse des alten Impfstoffs;

Verpflichtung zur Meldung von außerhalb der Spezifikationen liegenden Haltbarkeitsdaten des neuen Impfstoffs;

Protokoll der jährlichen Haltbarkeitsprüfungen. Klinische Daten, die die Daten über die vorgeschlagene Änderung stützen:

ein überarbeiteter klinisch-pharmakologischer Sachverständigenbericht oder eine Ergänzung des aktuellen Sachverständigenberichts,

Ergebnisse klinischer Studien mit dem neuen Impfstoff sind als abschließender Kurzbericht vorzulegen, der Folgendes enthält:

- Rohdaten,
- Merkmale der Prüfbevölkerung (Demografie, Komorbidität, Komedikation),
- standardisierte Immunogenitäts- und Reaktogenitätstabellen.

Es sollte klar angegeben werden, welcher Typ von serologischen Tests verwendet wurde.

Die Antragsteller sind angehalten, die folgenden regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) in das Kompendium klinischer Daten aufzunehmen:

- PSUR für den Zeitraum zwischen dem 1. September und dem 30. April der vorausgegangenen Saison,
- PSUR für den Zeitraum zwischen dem 1. Mai und dem 31. August der vorletzten Saison;
- die neuen Arzneimittelinformationen im geeigneten Format.

Bei der jährlichen Anpassung von Anträgen betreffend Grippeimpfstoffe für den Menschen im einzelstaatlichen Verfahren sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versendendaten erhalten, aus der die Verfahrensnummer, das Datum, an dem die Anträge jedem betroffenen Mitgliedstaat übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den nationalen zuständigen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei der jährlichen Anpassung von Anträgen zu Grippeimpfstoffen für den Menschen im zentralisierten Verfahren ist die jeweilige Gebühr für die Änderung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 im Einklang mit den Finanzverfahren der Agentur zu entrichten.

#### 2.5.2 Beurteilung von Änderungen im einzelstaatlichen Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags auf jährliche Änderung von Grippeimpfstoffen für den Menschen verfährt der Referenzmitgliedstaat mit dem Antrag wie folgt:

Der Referenzmitgliedstaat bestätigt innerhalb von 7 Tagen den Empfang eines gültigen Antrags auf jährliche Aktualisierung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen und unterrichtet den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten über den Beginn des Verfahrens.

Innerhalb von höchstens 15 Tagen nach Beginn des Verfahrens übermittelt der Referenzmitgliedstaat den anderen betroffenen Mitgliedstaaten einen vorläufigen Beurteilungsbericht über die administrativen Angaben und die qualitätsbezogenen Unterlagen. Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten sollten ihre Anmerkungen zur vorläufigen Beurteilung innerhalb von 6 Tagen übermitteln.

Der Referenzmitgliedstaat kann innerhalb der Beurteilungsfrist eine Aufforderung zur Vorlage zusätzlicher Informationen an den Zulassungsinhaber richten und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten davon unterrichten. Die Antwortunterlagen sollten innerhalb von höchstens 7 Tagen übermittelt werden. Das Verfahren wird dazu jedoch nicht ausgesetzt.

Innerhalb von 30 Tagen nach Beginn des Verfahrens erstellt der Referenzmitgliedstaat den abschließenden Beurteilungsbericht samt Entscheidung über die administrativen Angaben und den qualitätsbezogenen Teil.

Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten erkennen die Entscheidung über die administrativen und qualitätsbezogenen Daten innerhalb von 12 Tagen an und unterrichten den Referenzmitgliedstaat darüber. Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet den Zulassungsinhaber über das Ergebnis.

Im Anschluss an die Entscheidung über die administrativen und qualitätsbezogenen Daten verfügt der Zulassungsinhaber über eine maximale Frist von 12 Tagen, um auf Verlangen des Referenzmitgliedstaates allen betroffenen Mitgliedstaaten die klinischen Unterlagen und die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels vorzulegen.

Innerhalb von 7 Tagen nach Erhalt der klinischen Daten verteilt der Referenzmitgliedstaat den Beurteilungsbericht über die klinischen Unterlagen mit seiner endgültigen Entscheidung an die anderen betroffenen Mitgliedstaaten.

Innerhalb der folgenden 7 Tage erkennen die anderen betroffenen Mitgliedstaaten die endgültige Entscheidung an und treffen ihrerseits eine damit im Einklang stehende Entscheidung.

### 2.5.3 Beurteilung der Änderungen im zentralisierten Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags auf jährliche Aktualisierung von Grippeimpfstoffen für den Menschen verfährt die Agentur mit dem Antrag wie folgt:

Die Agentur bestätigt innerhalb von 7 Tagen den Empfang eines gültigen Antrags auf jährliche Aktualisierung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen und unterrichtet den Zulassungsinhaber über den Beginn des Verfahrens.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel verfügt ab dem Beginn des Verfahrens über höchstens 45 Tage, um sein erstes Gutachten über die vorgelegten qualitätsbezogenen Unterlagen abzugeben.

Es ist vorgesehen, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel am 30. Tag entweder bereits sein Gutachten abgibt oder noch ergänzende Informationen nachfordert. Falls der Ausschuss er-

gänzende Informationen nachfordert, kommt der Zulassungsinhaber dieser Aufforderung innerhalb von 3 Tagen nach, woraufhin der Ausschuss sein Gutachten über die qualitätsbezogenen Unterlagen innerhalb der 45-Tage-Frist abgibt. Dieses Gutachten wird der Kommission übermittelt, die erforderlichenfalls anhand dieses Gutachtens eine Entscheidung über die Zulassungsänderung erlässt und den Zulassungsinhaber darüber unterrichtet.

Im Anschluss an das Gutachten über die qualitätsbezogenen Daten legt der Zulassungsinhaber auf Verlangen der Agentur spätestens bis zum 57. Tag die klinischen Unterlagen und die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels vor. Der Ausschuss verfügt nach Erhalt dieser Daten über höchstens 10 Tage, um sein endgültiges Gutachten abzugeben, das die Agentur innerhalb von höchstens 3 Tagen der Kommission und dem Zulassungsinhaber übermittelt.

Falls erforderlich, ändert die Kommission auf der Grundlage des endgültigen Gutachtens des Ausschusses ihre Entscheidung über die Erteilung der Zulassung und aktualisiert das Arzneimittelregister der Gemeinschaft entsprechend.

## 2.6 Notfallmaßnahmen

Gemäß Artikel 22 der Änderungsverordnung kann der Zulassungsinhaber vorläufige „Notfallmaßnahmen“ ergreifen, sofern im Fall von Humanarzneimitteln eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit oder im Fall von Tierarzneimitteln eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt besteht.

Notfallmaßnahmen beziehen sich auf vorläufige Änderungen der Arzneimittelinformationen aufgrund einer Meldung im Rahmen der Pharmakovigilanz, der vorklinischen Unbedenklichkeit oder Qualität, die zu schwerwiegenden Bedenken Anlass gibt, die nach Dafürhalten des Zulassungsinhabers eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt bedeuten können und daher unverzüglich den verschreibenden Medizinern und den Anwendern mitzuteilen sind; diese geänderten Arzneimittelinformationen wirken sich auf die unbedenkliche Verwendung des Arzneimittels aus und betreffen insbesondere einen oder mehrere Aspekte der Fachinformation: therapeutische Indikationen, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Zieltierarten und Wartezeiten. Derartige Notfallmaßnahmen werden in der Folge über eine entsprechende Änderung der Zulassung eingeführt.

Der Zulassungsinhaber muss unverzüglich alle betroffenen Mitgliedstaaten oder die Agentur und die Kommission über die einzuführenden Beschränkungen in Kenntnis setzen.

Werden von der maßgeblichen Behörde oder von der Kommission innerhalb von 24 Stunden nach Erhalt dieser Mitteilung keine Einwände erhoben, gelten die Notfallmaßnahmen als angenommen. Sie müssen nach einem zwischen Kommission beziehungsweise Referenzmitgliedstaat und Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.

Solche Notfallmaßnahmen können auch von der Kommission (bei im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln) oder von den zuständigen nationalen Behörden (bei im einzelstaatlichen Verfahren zugelassenen Arzneimitteln) angeordnet werden, wenn im Fall von Humanarzneimitteln eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit oder im Fall von Tierarzneimitteln eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt besteht.

Der entsprechende Antrag auf Änderung aufgrund der Notfallmaßnahmen ist (unabhängig davon, ob sie vom Zulassungsinhaber beantragt oder von der Kommission oder den zuständigen nationalen Behörden angeordnet werden) möglichst rasch innerhalb von 15 Tagen nach Einleitung der Notfallmaßnahmen einzureichen.

### 3. ANLEITUNG FÜR DAS VERFAHREN ZUR ARBEITSTEILUNG

Nach Artikel 20 der Änderungsverordnung kann ein Zulassungsinhaber ein und dieselbe geringfügige Änderung des Typs IB, ein und dieselbe größere Änderung des Typs II oder ein und dieselbe Zusammenfassung von Änderungen, die einem der Fälle gemäß Anhang III der Verordnung entsprechen oder mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur vereinbart wurden, in einem Antrag einreichen, sofern sie keine Erweiterung umfassen und sich auf mehrere Zulassungen ein und desselben Zulassungsinhabers beziehen.

Um Doppelarbeit bei der Beurteilung solcher Änderungen zu vermeiden, wurde ein Verfahren zur Arbeitsteilung eingeführt, demzufolge eine Behörde (die „Referenzbehörde“), die unter den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und der Agentur ausgewählt wird, die Änderung im Auftrag der übrigen betroffenen Behörden untersucht.

Wurde mindestens eine der betreffenden Zulassungen im Wege des zentralisierten Verfahrens genehmigt, fungiert die Agentur als Referenzbehörde (Abschnitt 3.4). In allen übrigen Fällen fungiert eine zuständige nationale Behörde, die von der Koordinierungsgruppe unter Berücksichtigung einer Empfehlung des Zulassungsinhabers ausgewählt wurde, als Referenzbehörde (Abschnitt 3.2).

Zur leichteren Verfahrensplanung sind die Zulassungsinhaber angehalten, die Agentur oder die Koordinierungsgruppe und die vorgeschlagene Referenzbehörde mindestens 3 Monate vor Einreichung einer Änderung oder einer Zusammenfassung von Änderungen, die in einem Verfahren zur Arbeitsteilung bearbeitet werden sollen, zu benachrichtigen.

Voraussetzung für die Anwendung des Verfahrens zur Arbeitsteilung ist, dass jeweils dieselben Änderungen auf die unterschiedlichen betroffenen Arzneimittel zutreffen und eine mögliche produktspezifische Auswirkung gar nicht oder nur in begrenztem Umfang beurteilt werden muss. Aus diesem Grund kommt das Verfahren zur Arbeitsteilung nicht in Frage, wenn „dieselben“ Änderungen verschiedener Zulassungen es erfordern, dass für jedes betroffene Arzneimittel einzeln eine eigene Datengrundlage vorgelegt und eine jeweils spezifische Beurteilung vorgenommen werden.

#### 3.1 Einreichung von Anträgen auf Zulassungsänderung im Verfahren zur Arbeitsteilung

Eine Änderung oder eine Zusammenfassung von Änderungen, die im Wege der Arbeitsteilung eingereicht werden, sollte, wie

in den vorstehenden Abschnitten 2.2 und 2.3 beschrieben, in Form eines umfassenden Gesamtpakets eingereicht werden, in dem sämtliche Änderungen aller Arzneimittel erfasst sind. Dazu gehören ein gemeinsames Anschreiben und Antragsformular samt separaten unterstützenden Unterlagen für jedes betroffene Arzneimittel und (gegebenenfalls) den geänderten Arzneimittelinformationen für jedes betroffene Arzneimittel. Dies gestattet es der Agentur und den zuständigen nationalen Behörden, das Dossier jeder im Verfahren zur Arbeitsteilung erfassten Zulassung anhand der betreffenden geänderten oder neuen Informationen zu aktualisieren.

Der Antrag im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung ist bei allen maßgeblichen Behörden einzureichen, d.h. im Falle des zentralisierten Verfahrens bei der Agentur und bei allen Mitgliedstaaten, in denen die betreffenden Arzneimittel zugelassen sind.

#### 3.2 Beurteilung durch Arbeitsteilung im einzelstaatlichen Verfahren

Unterrichtet der Zulassungsinhaber die Koordinierungsgruppe über ein bevorstehendes Verfahren zur Arbeitsteilung, wählt diese auf ihrer nächsten Sitzung die Referenzbehörde aus, wobei sie den Vorschlag des Zulassungsinhabers berücksichtigt und gegebenenfalls gemäß Artikel 20 Absatz 3 Unterabsatz 3 der Änderungsverordnung eine andere maßgebliche Behörde ersucht, die Referenzbehörde zu unterstützen. Der Zulassungsinhaber wird von der Koordinierungsgruppe über die Entscheidung unterrichtet, welche zuständige nationale Behörde als Referenzbehörde fungieren wird.

Nach Erhalt eines Antrags im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung verfährt die Referenzbehörde mit dem Antrag wie folgt:

Die Referenzbehörde bestätigt den Empfang eines gültigen Antrags auf Arbeitsteilung. Unmittelbar nachdem die Referenzbehörde den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt hat, leitet sie das Verfahren ein. Der Zulassungsinhaber und die betroffenen Mitgliedstaaten werden zu Verfahrensbeginn über den Zeitplan unterrichtet.

In der Regel gilt bei Verfahren zur Arbeitsteilung eine Beurteilungsfrist von 60 Tagen beziehungsweise von 90 Tagen, falls es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung aufgeführt sind. Die Referenzbehörde kann in Anbetracht der Dringlichkeit einer Angelegenheit diese Frist verkürzen, insbesondere wenn es um Fragen der Sicherheit geht, oder sie kann den Zeitplan für die Beurteilung auf 90 Tage verlängern, wenn in Anhang V Teil 1 der Änderungsverordnung aufgeführte Zulassungsänderungen im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung bearbeitet werden sollen.

Die Referenzbehörde erstellt entsprechend dem mitgeteilten Zeitplan einen Entwurf des Beurteilungsberichts und übermittelt ihn den anderen betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme sowie dem Zulassungsinhaber zur Information. Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten sollten ihre Anmerkungen zum Entwurf des Beurteilungsberichts innerhalb der zeitplangemäßen Frist übermitteln.

Die Referenzbehörde kann den Zulassungsinhaber innerhalb der Beurteilungsfrist auffordern, zusätzliche Angaben nachzureichen.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. In der Regel wird es für eine Dauer von bis zu einem Monat ausgesetzt. Wünscht der Zulassungsinhaber eine längere Aussetzung des Verfahrens, sollte er dies bei der Referenzbehörde unter Angabe von Gründen beantragen.

Die Bewertung der Antworten kann 30-60 Tage dauern, je nachdem, wie komplex und umfangreich das vom Zulassungsinhaber verlangte Datenmaterial ist.

Zusammen mit der Aufforderung, ergänzende Informationen vorzulegen, sollte der Zulassungsinhaber auch einen Zeitplan erhalten, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Nachdem er die Antwort des Antragstellers erhalten hat, stellt der Referenzmitgliedstaat entsprechend dem mitgeteilten Zeitplan den Entwurf des Beurteilungsberichts fertig und übermittelt ihn den anderen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Zulassungsinhaber zur Information. Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten sollten ihre Anmerkungen zum fertigen Entwurf des Beurteilungsberichts innerhalb der zeitplangemäßen Frist übermitteln.

### **3.3 Ergebnis der Beurteilung im einzelstaatlichen Verfahren**

Nach Abschluss der Überprüfung der im Verfahren zur Arbeitsteilung bearbeiteten Änderungen gibt die Referenzbehörde ein Gutachten zum endgültigen Ausgang des Verfahrens ab.

Ergeht ein positiver Bescheid über den Antrag im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung, unterrichtet die Referenzbehörde den Antragsteller und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten über die Genehmigung der Arbeitsteilung. In einem solchen Gutachten führt sie auch alle Änderungen (z. B. als Teil einer Zusammenfassung oder bei einem spezifischen Arzneimittel) auf, die sie ihrer Auffassung nach nicht genehmigen kann.

Ergeht ein negativer Bescheid, unterrichtet die Referenzbehörde sowohl den Antragsteller als auch die anderen betroffenen Mitgliedstaaten über die Ablehnung des Antrags im Verfahren zur Arbeitsteilung (und begründet das negative Ergebnis).

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens erkennen die anderen betroffenen Mitgliedstaaten das Gutachten an, unterrichten den Referenzmitgliedstaat davon und passen die betreffenden Zulassungen entsprechend an.

Stellt einer der anderen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit (oder im Fall von Tierarzneimitteln eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt) fest, unterrichtet dieser Mitgliedstaat die Referenzbehörde davon, die wiederum den Antrag an die Koordinierungsgruppe verweist, die Artikel 33 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/82/EG beziehungsweise Artikel 29 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/83/EG auf die strittige Frage anwendet.

In der Änderungsverordnung ist nicht vorgesehen, dass der Antragsteller die Koordinierungsgruppe mit seinem Antrag befas- sen kann.

Nachdem ein positives Gutachten über beantragte Änderungen mitgeteilt worden ist, die sich auf die Fachinformation, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken, sollte der Antragsteller innerhalb von 7 Tagen allen betroffenen Mitgliedstaaten den übersetzten Wortlaut der Arzneimittelinformationen übermitteln.

Geringfügige Änderungen des Typs IB, die im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung genehmigt wurden, dürfen nach Erhalt des positiven Gutachtens der Referenzbehörde durchgeführt werden.

Größere Änderungen des Typs II (einschließlich jener, die zusammengefasste geringfügige Änderungen des Typs IB enthalten), die im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung genehmigt wurden, dürfen 30 Tage nach Erhalt des positiven Gutachtens der Referenzbehörde durchgeführt werden, es sei denn, der Antrag wurde an die Koordinierungsgruppe verwiesen, die Artikel 33 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/82/EG beziehungsweise Artikel 29 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/83/EG auf die strittige Frage anwendet.

Änderungen, die Fragen der Sicherheit berühren, müssen nach einem zwischen Referenzbehörde und Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.

### **3.4 Beurteilung durch Arbeitsteilung im zentralisierten Verfahren**

Nach Erhalt eines Antrags im Wege der Arbeitsteilung verfährt die Agentur mit dem Antrag wie folgt:

Die Agentur bestätigt den Empfang eines gültigen Antrags auf Arbeitsteilung. Unmittelbar nachdem die Agentur den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt hat, leitet sie das Verfahren ein. Der Zulassungsinhaber wird zu Verfahrensbeginn über den erlassenen Zeitplan unterrichtet.

Die Agentur ernennt einen Berichterstatter (und in manchen Fällen auch einen Ko-Berichterstatter), der das Beurteilungsverfahren leitet.

In der Regel gilt bei Verfahren zur Arbeitsteilung eine Beurteilungsfrist von 60 Tagen beziehungsweise von 90 Tagen, falls es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung aufgeführt sind. Die Referenzbehörde kann in Anbetracht der Dringlichkeit einer Angelegenheit diese Frist verkürzen, insbesondere wenn es um Fragen der Sicherheit geht, oder sie kann den Zeitplan für die Beurteilung auf 90 Tage verlängern, wenn in Anhang V Teil 1 der Änderungsverordnung aufgeführte Zulassungsänderungen im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung bearbeitet werden sollen.

Innerhalb der Beurteilungsfrist kann der Ausschuss für Humanarzneimittel beziehungsweise der Ausschuss für Tierarzneimittel zusätzliche Informationen verlangen und einen Zeitplan vorgeben, aus dem hervorgeht, wann der Zulassungsinhaber die verlangten Daten nachreichen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. In der Regel wird es für eine Dauer von bis zu einem Monat ausgesetzt. Um das Verfahren länger als einen Monat aussetzen zu lassen, sollte der Zulassungsinhaber einen begründeten Antrag an die Agentur richten, der vom Ausschuss für Humanarzneimittel beziehungsweise vom Ausschuss für Tierarzneimittel zu genehmigen ist.

Bei jeder weiteren Aufforderung, zusätzliche Informationen nachzureichen, wird das Verfahren in der Regel erneut um bis zu einen Monat, in begründeten Fällen um höchstens 2 Monate, ausgesetzt.

Die Beurteilung der Antworten durch den Ausschuss kann 30-60 Tage dauern, je nachdem, wie komplex und umfangreich das vom Zulassungsinhaber nachgereichte Datenmaterial ist.

Zusammen mit der erstmaligen und allen weiteren Aufforderungen, ergänzende Informationen nachzureichen, sollte der Zulassungsinhaber auch einen Zeitplan erhalten, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Auf Antrag des maßgeblichen Ausschusses oder des Zulassungsinhabers kann gegebenenfalls auch eine mündliche Anhörung vor dem Ausschuss für Humanarzneimittel oder dem Ausschuss für Tierarzneimittel stattfinden.

### 3.5 Ergebnis der Beurteilung im zentralisierten Verfahren

Nach Abschluss der Überprüfung der im Verfahren zur Arbeitsteilung bearbeiteten Änderungen gibt die Agentur ein Gutachten zum endgültigen Ausgang des Verfahrens ab. In einem solchen Gutachten führt sie auch alle Änderungen (z.B. als Teil einer Zusammenfassung oder bei einem spezifischen Arzneimittel) auf, die sie ihrer Auffassung nach nicht genehmigen kann.

Hat der Ausschuss ein Gutachten über das Verfahren zur Arbeitsteilung abgegeben, unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber, die Kommission und (gegebenenfalls) die betroffenen Mitgliedstaaten darüber, ob es positiv oder negativ ausgefallen ist (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergeb-

nis) und ob die Entscheidung zur Erteilung der EU-Zulassung einer Anpassung bedarf.

Das Verfahren zur Überprüfung von Gutachten nach Artikel 9 Absatz 2 und Artikel 34 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 gilt auch für die Gutachten über Verfahren zur Arbeitsteilung.

Nach Erhalt des abschließenden Gutachtens passt die Kommission, falls erforderlich, die EU-Zulassungen innerhalb von 30 Tagen an und die betroffenen Mitgliedstaaten erkennen gegebenenfalls innerhalb von 30 Tagen dieses endgültige Gutachten an, unterrichten davon die Agentur und passen, falls erforderlich, die betreffenden Zulassungen an, sofern innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des endgültigen Gutachtens kein Verweissungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG oder Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet wird.

Bei einem Antrag auf Änderung mehrerer Zulassungen ein und desselben Zulassungsinhabers im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung gilt die Entscheidung der Kommission allein für die nach dem zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimittel. Betrifft die Änderung mehr als ein im Wege des zentralisierten Verfahrens zugelassenes Arzneimittel, erfolgt die Anpassung der Zulassungen durch jeweils eine Entscheidung pro Arzneimittel, das im zentralisierten Verfahren zugelassen wurde.

Geringfügige Änderungen des Typs IB, die im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung genehmigt wurden, dürfen nach Erhalt des positiven Gutachtens durchgeführt werden.

Größere Änderungen des Typs II (einschließlich jener, die zusammengefasste geringfügige Änderungen des Typs IB enthalten), die im Wege des Verfahrens zur Arbeitsteilung genehmigt werden, dürfen 30 Tage nach Erhalt des positiven Gutachtens der Agentur durchgeführt werden, sofern innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des endgültigen Gutachtens kein Verweissungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG oder Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet wird.

Änderungen, die Fragen der Sicherheit berühren, müssen nach einem zwischen Zulassungsinhaber und Kommission vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.