

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

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln ⁽¹⁾, geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 649/98 der Kommission ⁽²⁾, insbesondere auf Artikel 15 Absatz 4 und Artikel 37 Absatz 4,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Erfahrungen, die in der Praxis mit der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 542/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 ⁽³⁾, geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1069/98 ⁽⁴⁾, gemacht wurden, geben Anlass zu einer Vereinfachung des Verfahrens für Zulassungsänderungen.
- (2) Aufgrund der technischen Anpassung von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ⁽⁵⁾ ist es angezeigt, Bestimmungen über Zulassungsänderungen im Zusammenhang mit Plasma-Stammdaten (Plasma Master File) und Impfantigen-Stammdaten (Vaccine Antigen Master File) in diese Verordnung einzuführen.
- (3) Einige der in der Verordnung (EG) Nr. 542/95 festgelegten Verfahren sollten daher angepasst werden, ohne dabei von den allgemeinen Grundsätzen abzuweichen, auf denen diese Verfahren beruhen.

(4) Es ist angezeigt, ein vereinfachtes rasches Mitteilungsverfahren vorzusehen, das die Einführung bestimmter geringfügiger Änderungen gestattet, welche die zulassungsgemäße Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen, ohne dass die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (nachstehend „die Agentur“ genannt) zuvor eine Bewertung vornimmt. Bei anderen Typen geringfügiger Änderungen sollte jedoch eine Bewertung der vorgelegten Unterlagen durch die Agentur auch weiterhin erforderlich bleiben.

(5) Es ist zweckdienlich, die einzelnen Typen geringfügiger Änderungen zu unterscheiden, um so festzulegen, welches Verfahren einzuhalten ist. Insbesondere ist genau festzulegen, für welchen Typ geringfügiger Änderungen keine vorausgehende Bewertung nötig ist.

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

(7) Es ist angezeigt, der Agentur zu ermöglichen, die Frist für die Bewertung in dringenden Fällen zu verkürzen oder im Falle einer größeren Zulassungsänderung, die bedeutende Veränderungen nach sich zieht, diese Frist zu verlängern.

(8) Es ist erforderlich, die Verwaltungsverfahren für geringfügige Änderungen zur Aktualisierung von Zulassungen zu vereinfachen, indem der Kommission gestattet wird, derartige Aktualisierungen alle sechs Monate in einem einzigen Beschluss zusammenzufassen.

⁽¹⁾ ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 88 vom 24.3.1998, S. 7.

⁽³⁾ ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 15.

⁽⁴⁾ ABl. L 153 vom 27.5.1998, S. 11.

⁽⁵⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

(9) Für das Verfahren, das bei der Anordnung von Notfallmaßnahmen durch die Kommission einzuhalten ist, sollte ein klarer zeitlicher Rahmen vorgegeben werden.

- (10) Es sollte für eine weitere Klarstellung in Bezug auf eine Überarbeitung der Etikettierung, der Packungsbeilage und der Zusammenfassung der Produktmerkmale gesorgt werden; die in dieser Verordnung festgelegten Verfahren gelten jedoch nicht für Veränderungen der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die nicht auf Veränderungen der Zusammenfassung der Produktmerkmale zurückzuführen sind.
- (11) Zwecks Übersichtlichkeit ist es angezeigt, die Verordnung (EG) Nr. 542/95 zu ersetzen.
- (12) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen stehen im Einklang mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel und des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Gegenstand

- (1) In dieser Verordnung wird das Verfahren für die Prüfung von Anträgen auf Änderung einer Zulassung, die gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde, geregelt.
- (2) Diese Verordnung gilt ebenfalls für die Prüfung von Anträgen auf Zulassungsänderung in Bezug auf Plasma-Stammdaten und Impfantigen-Stammdaten.

Artikel 2

Anwendungsbereich

Diese Verordnung gilt nicht für

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

Die unter Absatz 1 Buchstabe a) genannten Erweiterungen sind bei Humanarzneimitteln nach den Verfahren gemäß Artikel 6 bis 10 bzw. bei Tierarzneimitteln gemäß Artikel 28 bis 32 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 zu prüfen.

Artikel 3

Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung gelten folgende Begriffsbestimmungen:

1. Eine „Änderung einer Zulassung“ bezeichnet eine inhaltliche Änderung der in Artikel 6 Absätze 1 und 2 bzw. Artikel 28 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannten Unterlagen in der Form, wie sie bei der Entscheidung über die Zulassung gemäß Artikel 10 bzw. Artikel 32 der genannten Verordnung bzw. nach Genehmigung früherer Änderungen vorlagen.
2. Eine „geringfügige Änderung“ des Typs IA oder des Typs IB bezeichnet eine Änderung, die in Anhang I aufgeführt ist und die dort genannten Bedingungen erfüllt.
3. Eine „größere Änderung“ des Typs II bezeichnet eine Änderung, die nicht als geringfügige Änderung oder Erweiterung der Zulassung eingestuft werden kann.
4. „Notfallmaßnahmen“ bezeichnen eine — aufgrund neuer, für die sichere Verwendung des Arzneimittels relevanter Informationen erforderliche — vorübergehende Änderung der Produktinformation insbesondere in Bezug auf einen oder mehrere folgende Punkte der Zusammenfassung der Produktmerkmale: Indikationen, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Zieltierarten und Wartezeiten.

Artikel 4

Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IA

- (1) Bei geringfügigen Änderungen des Typs IA muss der Zulassungsinhaber (nachstehend „der Inhaber“ genannt) eine Mitteilung an die Agentur richten, der er Folgendes beifügt:
- a) alle erforderlichen Unterlagen, darunter auch jene, die infolge der Zulassungsänderung abgeändert werden;
 - b) die fällige Gebühr, die in der Verordnung (EG) Nr. 297/95 ⁽²⁾ des Rates festgelegt wurde.
- (2) Eine Mitteilung darf lediglich eine Änderung des Typs IA betreffen. Sollen mehrere Änderungen des Typs IA an einer einzigen Zulassung vorgenommen werden, ist für jede einzelne beantragte Änderung des Typs IA eine eigene Mitteilung zu übermitteln; in jeder dieser Mitteilungen ist auf die anderen Mitteilungen Bezug zu nehmen.
- (3) Zieht eine Zulassungsänderung des Typs IA weitere Änderungen des Typs IA nach sich, kann abweichend von Absatz 2 für alle diese Änderungen eine einzige Mitteilung übermittelt werden. In dieser gemeinsamen Mitteilung ist zu beschreiben, wie die auseinander resultierenden Änderungen des Typs IA zusammenhängen.

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

⁽¹⁾ ABl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 35 vom 15.2.1995, S. 1.

(5) Erfüllt die Mitteilung die in Absatz 1 bis 4 aufgeführten Bedingungen, bestätigt die Agentur binnen 14 Tagen nach Erhalt der Mitteilung deren Gültigkeit und unterrichtet den Inhaber darüber.

Die Agentur verbreitet gegebenenfalls die in Artikel 3 Absatz 1 genannten Unterlagen, die angepasst wurden.

Falls erforderlich aktualisiert die Kommission auf der Grundlage eines von der Agentur erarbeiteten Vorschlags alle sechs Monate die Zulassung, die gemäß Artikel 10 bzw. Artikel 32 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde.

Die Kommission übermittelt dem Inhaber eine Mitteilung über die aktualisierte Zulassung.

Das in Artikel 12 und 34 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 vorgesehene Arzneimittelregister der Gemeinschaft wird nötigenfalls aktualisiert.

Artikel 5

Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IB

(1) Im Hinblick auf geringfügige Änderungen des Typs IB übermittelt der Inhaber der Agentur eine Mitteilung, der er Folgendes beifügt:

- a) alle erforderlichen Unterlagen, durch die nachgewiesen wird, dass die in Anhang I für die beantragte Änderung festgelegten Bedingungen erfüllt sind, darunter auch all jene Unterlagen, die infolge des Antrags abgeändert werden;
- b) die fällige Gebühr, die in der Verordnung (EG) Nr. 297/95 des Rates festgelegt wurde.

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

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

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

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

(6) Hat die Agentur dem Inhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach dem Datum der Bestätigung des Empfangs einer gültigen Mitteilung ihre in Absatz 8 vorgesehene Stellungnahme übermittelt, kann davon ausgegangen werden, dass die beantragte Änderung angenommen wurde.

Die Agentur unterrichtet den Inhaber darüber.

Die Agentur verbreitet gegebenenfalls die in Artikel 3 Absatz 1 genannten geänderten Unterlagen.

(7) Falls erforderlich aktualisiert die Kommission auf der Grundlage eines von der Agentur erarbeiteten Vorschlags alle sechs Monate die Zulassung, die gemäß Artikel 10 bzw. Artikel 32 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde.

Die Kommission übermittelt dem Inhaber eine Mitteilung über die aktualisierte Zulassung.

Das in Artikel 12 bzw. 34 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 vorgesehene Arzneimittelregister der Gemeinschaft wird nötigenfalls aktualisiert.

(8) Ist die Agentur der Ansicht, dass die Mitteilung nicht angenommen werden kann, teilt sie dem Antrag stellenden Inhaber diesen Bescheid innerhalb der in Absatz 6 genannten Frist unter Angabe der Gründe mit.

(9) Der Inhaber kann innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des in Absatz 8 genannten Bescheids die Mitteilung so ändern, dass die geäußerten Einwände angemessen berücksichtigt sind. In diesem Fall gelten für die geänderte Mitteilung die Bestimmungen von Absatz 6 und 7.

(10) Nimmt der Inhaber keine Änderung an der Mitteilung vor, gilt sie als abgelehnt. Die Agentur unterrichtet den Inhaber darüber.

Artikel 6

Genehmigungsverfahren für größere Änderungen des Typs II

(1) Im Hinblick auf größere Änderungen des Typs II übermittelt der Inhaber der Agentur einen Antrag, dem er Folgendes beifügt:

- a) die einschlägigen Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 3 Absatz 1,
- b) die Daten zur Begründung der beantragten Änderung,
- c) alle infolge des Antrags geänderten Unterlagen,

- d) eine Ergänzung oder Aktualisierung der bestehenden Sachverständigengutachten/Überblicke/Zusammenfassungen, worin die beantragte Änderung berücksichtigt wird,
- e) die fällige Gebühr, die in der Verordnung (EG) Nr. 297/95 festgelegt wurde.

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

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

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

(5) Erfüllt der Antrag die Bedingungen gemäß Absatz 1 bis 4, bestätigt die Agentur den Erhalt eines gültigen Antrags und leitet das Verfahren gemäß Absatz 6 bis 10 ein.

(6) Der zuständige Ausschuss der Agentur gibt seine Stellungnahme innerhalb von 60 Tagen nach Einleitung des Verfahrens ab.

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

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

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

(7) Innerhalb der in Absatz 6 festgelegten Fristen kann der zuständige Ausschuss vom Inhaber verlangen, dass er innerhalb einer vom Ausschuss festgelegten Frist zusätzliche Informationen vorlegt. Das Verfahren wird so lange ausgesetzt, bis die zusätzlichen Informationen vorgelegt werden. In diesem Fall können die in Absatz 6 festgelegte Fristen um einen weiteren Zeitraum verlängert werden, der von diesem Ausschuss festzulegen ist.

(8) Gibt der zuständige Ausschuss eine Stellungnahme ab, unterrichtet die Agentur den Inhaber und die Kommission unverzüglich darüber und übermittelt der Kommission gegebenenfalls die an der Zulassung vorzunehmenden Änderungen und die in Artikel 9 Absatz 3 und Artikel 31 Absatz 3 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannten Unterlagen.

(9) Für die vom zuständigen Ausschuss abgegebene Stellungnahme gelten Artikel 9 Absätze 1 und 2 bzw. Artikel 31 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

(10) Falls erforderlich ändert die Kommission auf der Grundlage eines von der Agentur erarbeiteten Vorschlags die Zulassung, die gemäß Artikel 10 oder Artikel 32 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde.

Entscheidungen über Änderungen im Zusammenhang mit Fragen der Unbedenklichkeit sind innerhalb eines festgelegten, zwischen der Kommission und dem Inhaber vereinbarten zeitlichen Rahmens umzusetzen.

Die Kommission übermittelt dem Inhaber eine Mitteilung über die geänderte Zulassung.

(11) Das in Artikel 12 und 34 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 vorgesehene Arzneimittelregister der Gemeinschaft wird nötigenfalls aktualisiert.

Artikel 7

Grippeimpfstoffe für den Menschen

(1) Bei Änderungen der Zulassungen von Grippeimpfstoffen für den Menschen gilt das Verfahren nach Absatz 2 bis 6.

(2) Innerhalb von 45 Tagen nach dem Eingangsdatum eines gültigen Antrags gibt die Agentur ausgehend von einem Beurteilungsbericht ihre Stellungnahme zu den in Modul 3 von Anhang I der Richtlinie 2001/83 genannten Unterlagen über die Qualität ab.

(3) Innerhalb der in Absatz 2 festgelegten Frist kann die Agentur vom Inhaber verlangen, dass er zusätzliche Informationen vorlegt.

(4) Die Agentur übermittelt der Kommission unverzüglich ihre Stellungnahme.

Die Kommission erlässt eine Entscheidung, durch die sie die Zulassung aktualisiert, welche gemäß Artikel 10 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde.

Die Umsetzung dieser Entscheidung erfolgt unter der Voraussetzung, dass die in Absatz 5 genannte endgültige Stellungnahme der Agentur positiv ausfällt.

Die Kommission übermittelt dem Inhaber eine Mitteilung über die aktualisierte Zulassung.

(5) Der Inhaber übermittelt der Agentur spätestens 12 Tage nach Ablauf der in Absatz 1 genannten Frist die klinischen Daten sowie gegebenenfalls die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels.

Die Agentur bewertet diese Daten und gibt innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der in Unterabsatz 1 genannten Daten eine endgültige Stellungnahme ab. Die Agentur übermittelt der Kommission und dem Inhaber innerhalb der folgenden 3 Tage ihre endgültige Stellungnahme.

(6) Das in Artikel 12 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannte Arzneimittelregister der Gemeinschaft wird nötigenfalls aktualisiert.

Artikel 8

Epidemien beim Menschen

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

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

Artikel 9

Notfallmaßnahmen

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

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

Geschehen zu Brüssel am 3. Juni 2003.

Die Notfallmaßnahmen sind innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens umzusetzen, der mit der Agentur vereinbart wird.

Der entsprechende Antrag auf Änderung aufgrund der Notfallmaßnahmen ist unverzüglich und keinesfalls später als 15 Tage nach Einleitung der Notfallmaßnahmen bei der Agentur zwecks Anwendung der in Artikel 6 festgelegten Verfahren einzureichen.

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

Die Notfallmaßnahmen sind innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens umzusetzen, der mit der Agentur vereinbart wird.

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

Die Unterabsätze 1 und 2 gelten unbeschadet der Artikel 18 und 40 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

Artikel 10

Aufhebung

Die Verordnung (EG) Nr. 542/95 wird aufgehoben.

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

Artikel 11

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

Sie gilt ab dem 1. Oktober 2003. In Bezug auf die Prüfung von Anträgen auf Änderung der Plasma-Stammdokumentation und der Impfantigen-Stammdokumentation gilt diese Verordnung ab dem Zeitpunkt des Inkrafttretens der Richtlinie der Kommission zur Änderung von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG.

Für die Kommission

Erkki LIIKANEN

Mitglied der Kommission

⁽¹⁾ ABl. L 268 vom 3.10.1998, S. 1.

ANHANG I

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

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

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

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

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

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

Eine Änderung des Verfahrens zur Herstellung eines nicht eiweißhaltigen Bestandteils aufgrund einer späteren Einführung eines biotechnologischen Herstellungsschrittes kann in Übereinstimmung mit den Bestimmungen für Zulassungsänderungen des Typs I Nr. 15 oder Nr. 21 erfolgen. Diese spezifische Zulassungsänderung lässt andere Zulassungsänderungen in diesem Anhang unberührt, die in diesem besonderen Zusammenhang angewendet werden können. Soll in ein Arzneimittel ein eiweißhaltiger Bestandteil aufgenommen werden, welcher durch einen biotechnologischen Prozess gewonnen wird, der in Teil A des Anhangs zur Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 verzeichnet ist, gilt die genannte Verordnung. Die gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften für spezifische Produktgruppen⁽¹⁾ sind einzuhalten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind		Typ
26. Änderung der Spezifikationen der Primärverpackung des Fertigarzneimittels		
a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
	Bedingungen: 2, 3	IB
b) Hinzufügen eines neuen Prüfparameters	Bedingungen: 2, 4	IB
Bedingungen: 1. Die Änderung geht nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte zurück (z. B. im Verlauf des Zulassungsverfahrens oder eines Verfahrens für eine Zulassungsänderung des Typs II). 2. Die Änderung ist nicht das Ergebnis von unerwarteten Ereignissen in der Herstellung. 3. Jede Änderung soll sich innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte bewegen. 4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.		
27. Änderung eines Prüfverfahrens für die Primärverpackung von Fertigarzneimitteln		
a) Geringfügige Änderung eines genehmigten Prüfverfahrens	Bedingungen: 1, 2, 3 (siehe unten)	IA
b) Andere Änderung eines Prüfverfahrens, einschließlich Ersetzen oder Hinzufügen eines Prüfverfahrens	Bedingungen: 2, 3, 4	IB
Bedingungen: 1. Die Analysenmethode soll gleich bleiben (z. B. sind eine andere Säulenlänge oder eine andere Temperatur erlaubt, jedoch kein anderer Säulentyp oder eine andere Methode). 2. Es wurden angemessene (Re-)Validierungsstudien in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt. 3. Durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, dass das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist. 4. Jede neue Prüfmethode beinhaltet weder eine neuartige Nichtstandardtechnik noch eine neuartig verwendete Standardtechnik.		
28. Änderung an einem Bestandteil des (Primär-)Verpackungsmaterials, der nicht mit dem Fertigarzneimittels in Berührung kommt (etwa die Farbe des Flip-off-Verschlusses, der Farbringcode auf Ampullen, eine Änderung des Nadelschutzes (anderer Kunststoff))		IA
Bedingungen: Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigarzneimittels beeinflusst.		
29. Änderung der qualitativen und/oder quantitativen Zusammensetzung des Primärverpackungsmaterials		
a) Halbfeste und flüssige Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 4 (siehe unten)	IB
b) Alle anderen Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IA
	Bedingungen: 1, 3, 4	IB

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

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Zulassungsänderung/Bedingungen, die zu erfüllen sind	Typ
46. Änderung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage infolge einer endgültigen Stellungnahme im Rahmen eines Ausschussverfahrens gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. gemäß Artikel 35 und 36 der Richtlinie 2001/82/EG Bedingungen: Die Zulassungsänderung betrifft lediglich die Änderung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage zur Berücksichtigung einer wissenschaftlichen Stellungnahme im Rahmen einer Befassung des Ausschusses gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. gemäß Artikel 35 und 36 der Richtlinie 2001/82/EG.	IB
47. Streichen einer a) Darreichungsform b) Stärke c) Verpackungsgröße	IA IA IA
Bedingungen: Die verbleibende Produktpräsentation muss den Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer gemäß der Zusammenfassung der Produktmerkmale entsprechen.	

ANHANG II

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

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

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

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

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

Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern1. *Änderungen bei dem (den) Wirkstoff(en)*

- i) Ersetzen des (der) Wirkstoffe(s) durch ein(en) anderes (anderen) Salz/Ester-Komplex/Derivat (mit gleicher Wirkungskomponente) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
- ii) Ersetzen durch ein anderes Isomer oder eine andere Isomermischung bzw. Ersetzen einer Mischung durch ein isoliertes Isomer (z. B. Ersetzen eines Racemats durch ein einzelnes Enantiomer) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
- iii) Ersetzen eines biologischen Stoffes oder eines biotechnologischen Erzeugnisses durch ein Erzeugnis mit einer geringfügig anderen Molekularstruktur; Änderung des bei der Herstellung des Antigen-/Ursprungsmaterials verwendeten Vektors, einschließlich der Verwendung einer neuen Stammzellbank aus einer anderen Quelle, bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen;
- iv) ein neuer Ligand bzw. Kopplungsmechanismus für ein radioaktives Arzneimittel;
- v) Änderung des Lösungsmittels für die Extraktion oder des Verhältnisses des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen.

2. *Änderungen der Stärke, der Darreichungsform und des Verabreichungswegs*

- i) Änderung der Bioverfügbarkeit;
- ii) pharmakokinetische Änderung, z. B. Änderung der Freigabedosis;
- iii) Änderung bzw. Hinzufügen einer neuen Stärke/Potenz;
- iv) Änderung einer Darreichungsform oder Hinzufügen einer neuen Darreichungsform;
- v) Hinzufügen eines neuen Verabreichungsweges ⁽¹⁾.

3. *Andere Änderungen, ausschließlich für Tierarzneimittel, die zur Verabreichung an Lebensmittel liefernde Tieren bestimmt sind*

Änderung der Zieltierart oder Hinzufügen einer neuen Zieltierart.

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