

II

(Mitteilungen)

MITTEILUNGEN DER ORGANE, EINRICHTUNGEN UND SONSTIGEN STELLEN
DER EUROPÄISCHEN UNION

EUROPÄISCHE KOMMISSION

Ausführliche Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, IIa, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen

(2013/C 223/01)

Inhalt

	<i>Seite</i>
1. EINFÜHRUNG	3
2. ANLEITUNG FÜR DIE VERFAHRENSTECHNISCHE HANDHABUNG VON ZULASSUNGSÄNDERUNGEN	3
2.1. Geringfügige Änderungen des Typs IA	4
2.1.1. Einreichung von Mitteilungen über Änderungen des Typs IA	4
2.1.2. Überprüfung von Änderungen des Typs IA im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung ...	5
2.1.3. Überprüfung von Änderungen des Typs IA im rein nationalen Verfahren	5
2.1.4. Überprüfung von Änderungen des Typs IA im zentralisierten Verfahren	6
2.2. Geringfügige Änderungen des Typs IB	6
2.2.1. Einreichung von Mitteilungen über Änderungen des Typs IB	6
2.2.2. Überprüfung von Änderungen des Typs IB im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung	7
2.2.3. Überprüfung von Änderungen des Typs IB im rein nationalen Verfahren	7
2.2.4. Überprüfung von Änderungen des Typs IB im zentralisierten Verfahren	8
2.3. Größere Änderungen des Typs II	8
2.3.1. Einreichung von Anträgen auf Änderungen des Typs II	9
2.3.2. Beurteilung von Änderungen des Typs II im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung	9
2.3.3. Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung	10
2.3.4. Beurteilung von Änderungen des Typs II im rein nationalen Verfahren	11
2.3.5. Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im rein nationalen Verfahren	11
2.3.6. Beurteilung von Änderungen des Typs II im zentralisierten Verfahren	11

	<i>Seite</i>
2.3.7. Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im zentralisierten Verfahren	12
2.4. Erweiterungen	12
2.4.1. Einreichung von Anträgen auf Zulassungserweiterung	12
2.4.2. Beurteilung von Erweiterungen im einzelstaatlichen Verfahren	13
2.4.3. Beurteilung von Erweiterungen im zentralisierten Verfahren	13
2.5. Grippeimpfstoffe für den Menschen	13
2.5.1. Einreichung von Änderungsanträgen in Verbindung mit der jährlichen Aktualisierung von Grippeimpfstoffen für den Menschen	13
2.5.2. Beurteilung von Änderungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung	14
2.5.3. Beurteilung von Änderungen im rein nationalen Verfahren	14
2.5.4. Beurteilung der Änderungen im zentralisierten Verfahren	14
2.6. Notfallmaßnahmen	14
2.7. Übereinstimmungserklärung nach der Verordnung über Kinderarzneimittel	15
3. ANLEITUNG FÜR DAS VERFAHREN ZUR ARBEITSTEILUNG	15
3.1. Einreichung von Anträgen auf Zulassungsänderung im Verfahren zur Arbeitsteilung	16
3.2. Beurteilung von nicht im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln im Wege der Arbeitsteilung	16
3.3. Ergebnis der im Wege der Arbeitsteilung erfolgten Beurteilung von nicht im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln	16
3.4. Beurteilung von im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln im Wege der Arbeitsteilung	17
3.5. Ergebnis der im Wege der Arbeitsteilung erfolgten Beurteilung von im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln	17
4. ANHANG	18

1. EINFÜHRUNG

Die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln, ⁽¹⁾ im Folgenden „Änderungsverordnung“ genannt, regelt das Verfahren für die Änderung von Zulassungen. Die Verordnung wurde durch Verordnung (EU) Nr. 712/2012 der Kommission ⁽²⁾ geändert.

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

Diese Leitlinien beziehen sich auf Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ⁽³⁾ sowie nach der Richtlinie 2001/82/EG ⁽⁴⁾, der Richtlinie 2001/83/EG ⁽⁵⁾ und der Richtlinie 87/22/EWG des Rates ⁽⁶⁾ erteilt wurden. Die Auslegung und die Anwendung der Änderungsverordnung sollen durch diese Leitlinien erleichtert werden. In den Leitlinien wird die Anwendung der maßgeblichen Verfahren eingehend erläutert; außerdem werden alle relevanten Schritte von der Einreichung eines Änderungsantrags bis zum endgültigen Ergebnis des Antragsverfahrens beschrieben.

Im Anhang zu diesen Leitlinien wird die Einstufung von Änderungen in die folgenden Kategorien nach Artikel 2 der Änderungsverordnung behandelt: geringfügige Änderungen des Typs IA, geringfügige Änderungen des Typs IB und größere Änderungen des Typs II; außerdem werden gegebenenfalls die bei bestimmten Änderungen vorzulegenden wissenschaftlichen Daten sowie die Dokumentation dieser Daten eingehend erläutert. Der Anhang dieser Leitlinien wird unter Berücksichtigung der Empfehlungen gemäß Artikel 5 der Änderungsverordnung sowie des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts regelmäßig aktualisiert.

Die für diese Leitlinien relevanten Begriffsbestimmungen sind Richtlinie 2001/82/EG, Richtlinie 2001/83/EG, Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Änderungsverordnung zu entnehmen. Ferner sind Zulassungsinhaber, die derselben Mutterfirma oder demselben Konzern angehören, sowie Zulassungsinhaber, die Vereinbarungen geschlossen haben oder gemeinsame Verfahren für das Inverkehrbringen des fraglichen Arzneimittels verfolgen, im Sinne dieser Leitlinien als derselbe Inhaber einer Zulassung ⁽⁷⁾ (nachstehend „Zulassungsinhaber“) zu verstehen.

Hinweise in diesen Leitlinien auf das „zentralisierte Verfahren“ beziehen sich auf das Verfahren zur Erteilung von Zulassungen gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Hinweise auf das „Verfahren der gegenseitigen Anerkennung“ beziehen sich auf das Verfahren zur Erteilung von Zulassungen nach Richtlinie

87/22/EWG sowie nach den Artikeln 32 und 33 der Richtlinie 2001/82/EG und nach den Artikeln 28 und 29 der Richtlinie 2001/83/EG. Wenn eine Befassung nach Artikel 36, 37 und 38 der Richtlinie 2001/82/EG oder nach Artikel 32, 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG zu einer vollständigen Harmonisierung geführt hat und aufgrund dieser Befassung eine Zulassung erteilt wurde, ist auch diese Zulassung als im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung erteilte Zulassung zu betrachten. Bezugnahmen auf das „rein nationale Verfahren“ sind als das Verfahren eines Mitgliedstaats zur Erteilung von Zulassungen nach Maßgabe des Besitzstands außerhalb des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zu verstehen.

Wird in diesen Leitlinien auf die „betroffenen Mitgliedstaaten“ Bezug genommen, so ist nach Artikel 2 Absatz 6 der Änderungsverordnung darunter jeder Mitgliedstaat zu verstehen, dessen zuständige Behörde eine Zulassung für die betreffenden Arzneimittel erteilt hat. Wird auf die „betroffenen Mitgliedstaaten“ Bezug genommen, sind darunter alle betroffenen Mitgliedstaaten außer dem Referenzmitgliedstaat zu verstehen. Eine Bezugnahme auf die „zuständige nationale Behörde“ ist als Bezugnahme auf die Behörde zu verstehen, die eine Zulassung in einem rein nationalen Verfahren erteilt hat.

Wenn in diesen Leitlinien auf die Agentur Bezug genommen wird, ist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) gemeint.

2. ANLEITUNG FÜR DIE VERFAHRENSTECHNISCHE HANDHABUNG VON ZULASSUNGSÄNDERUNGEN

In einer Zulassung werden die Bedingungen beschrieben, unter denen ein Arzneimittel in der EU in Verkehr gebracht werden darf. Eine Zulassung beinhaltet:

- i) eine Entscheidung bzw. einen Beschluss der zuständigen Behörde über die Erteilung der Zulassung und
- ii) ein technisches Dossier mit den vom Antragsteller nach Artikel 12 Absatz 3 bis Artikel 14 der Richtlinie 2001/82 und nach Anhang I der genannten Richtlinie sowie nach Artikel 8 Absatz 3 bis Artikel 11 der Richtlinie 2001/83 und nach Anhang I der genannten Richtlinie, nach Artikel 6 Absatz 2 und nach Artikel 31 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder nach Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vorgelegten Daten.

Die Änderungsverordnung regelt die Verfahren für die Änderung von Entscheidungen bzw. Beschlüssen über die Erteilung der Zulassung und die Änderung des technischen Dossiers.

Bei Humanarzneimitteln unterliegen Änderungen der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die nicht in Zusammenhang mit der Zusammenfassung von Produktmerkmalen stehen, nicht den Verfahren der Änderungsverordnung. Artikel 61 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83 sieht vor, dass diese Änderungen den betreffenden zuständigen Behörden vorgelegt werden und dass die Änderungen durchgeführt werden können, wenn die zuständigen Behörden binnen 90 Tagen keine Einwände gegen die jeweils beabsichtigte Änderung vorgebracht haben.

⁽¹⁾ ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7.

⁽²⁾ ABl. L 209 vom 4.8.2012, S. 4.

⁽³⁾ ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

⁽⁴⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1.

⁽⁵⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁽⁶⁾ ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 38.

⁽⁷⁾ ABl. C 229 vom 22.7.1998, S. 4.

Diese Leitlinien betreffen folgende in Artikel 2 der Änderungsverordnung definierte Kategorien von Änderungen:

- geringfügige Änderungen des Typs IA,
- geringfügige Änderungen des Typs IB,
- größere Änderungen des Typs II,
- Erweiterungen und
- Notfallmaßnahmen.

Der Referenzmitgliedstaat, die zuständige nationale Behörde oder die Agentur⁽¹⁾ stehen den Zulassungsinhabern zur Klärung etwaiger Fragen im Zusammenhang mit einem konkret anstehenden Änderungsantrag zur Verfügung. Falls zweckmäßig, kann vor der Antragstellung ein Gespräch mit dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur organisiert werden, in dem in rechtlichen und verfahrenstechnischen Angelegenheiten eingehend beraten werden kann.

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine verschiedene Änderungstypen umfassende Zusammenfassung von Änderungen 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.

Im Zusammenhang mit der in diesen Leitlinien genannten Einreichung von Änderungsmitteilungen oder -anträgen wird für jeden Verfahrenstyp die Anzahl der einzureichenden Exemplare veröffentlicht — beim zentralisierten Verfahren von der Agentur, beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von der in Artikel 31 der Richtlinie 2001/82/EG (Tierarzneimittel) oder in Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG (Humanarzneimittel) genannten Koordinierungsgruppe (im Folgenden „Koordinierungsgruppe“) und beim rein nationalen Verfahren von der zuständigen nationalen Behörde.

Das Formular zur Beantragung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel kann unter der Adresse http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm heruntergeladen werden.

Auf Aufforderung der zuständigen Behörde übermittelt der Zulassungsinhaber umgehend jegliche Informationen im Zusammenhang mit der Durchführung einer Änderung.

2.1. Geringfügige Änderungen des Typs IA

Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung zur Anwendung der Artikel 7, 8, 11, 13a, 13d, 13e, 14, 17, 23 und 24 der Änderungsverordnung auf geringfügige Änderungen des Typs IA.

In der Änderungsverordnung und im Anhang zu diesen Leitlinien ist eine Liste von Änderungen zusammengestellt, die als geringfügige Änderungen des Typs IA zu betrachten sind. 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 zur Gewährleistung der ständigen Überwachung des betreffenden Arzneimittels eine Mitteilung unverzüglich nach Durchführung der Änderung erforderlich.

Im Anhang dieser Leitlinien wird erläutert, 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

Geringfügige Änderungen des Typs IA können von einem Zulassungsinhaber auch dann durchgeführt werden, wenn zuvor keine behördliche Untersuchung erfolgt ist. Spätestens innerhalb von zwölf Monaten nach dem Zeitpunkt der Durchführung muss der Zulassungsinhaber gleichzeitig allen betroffenen Mitgliedstaaten bzw. der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur eine Mitteilung über die betreffenden Änderungen übermitteln. Die Mitteilung einer geringfügigen Änderung des Typs IA, bei der keine Verpflichtung zu einer unmittelbaren Mitteilung besteht, kann ein Zulassungsinhaber entweder in die Mitteilung einer geringfügigen Änderung des Typs IA einbeziehen, die einer Verpflichtung zur umgehenden Mitteilung unterliegt, oder in die Mitteilung einer sonstigen Änderung aufnehmen. Die Bestimmungen nach Artikel 7 Absatz 2 Buchstaben a bis c bzw. nach Artikel 13d Absatz 2 Buchstaben a bis c der Änderungsverordnung müssen erfüllt sein.

Wie in Artikel 7 Absatz 2 und in Artikel 13d Absatz 2 der Änderungsverordnung festgelegt, kann der Zulassungsinhaber mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen. Für die Zusammenfassung von Änderungen des Typs IA bestehen zwei Möglichkeiten:

1. Der Zulassungsinhaber kann mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA im Zusammenhang mit den Bedingungen einer gemeinsamen Zulassung zusammenfassen, wenn diese Änderungen jeweils derselben zuständigen Behörde zum gleichen Zeitpunkt mitgeteilt werden.
2. Der Zulassungsinhaber kann auch eine oder 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.

Die zwölfmonatige Frist für die Mitteilung geringfügiger Änderungen des Typs IA ermöglicht Zulassungsinhabern, Änderungen des Typs IA bei ihren Arzneimitteln im Laufe eines Jahres zusammenzufassen. Die Zusammenfassung dieser Änderungen in einer einzigen Mitteilung ist jedoch nur dann möglich, wenn die Voraussetzungen für eine Zusammenfassung tatsächlich erfüllt sind (gleiche Änderungen bei allen betroffenen Arzneimitteln). Daher können für Änderungen, die in einem Zeitraum von zwölf Monaten vorgenommen wurden (d. h. für die Vorlage des sogenannten „Jahresberichts“), mehrere Mitteilungen erforderlich sein — beispielsweise eine Mitteilung einer einzelnen geringfügigen Änderung des Typs IA, eine weitere Mitteilung einer Zusammenfassung geringfügiger Änderungen des Typs IA im Zusammenhang mit den Bedingungen einer bestimmten

⁽¹⁾ Ist in diesem Zusammenhang von „Referenzmitgliedstaat“ die Rede, geht es um Arzneimittel, die im Wege des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurden. Wenn auf eine „zuständige nationale Behörde“ verwiesen wird, geht es um in einem rein nationalen Verfahren zugelassene Arzneimittel. Wird auf die Agentur Bezug genommen, geht es um Arzneimittel, die im Wege des zentralisierten Verfahrens zugelassen wurden.

Zulassung und eine dritte Mitteilung über eine Zusammenfassung geringfügiger Änderungen des Typs IA in Verbindung mit den Bedingungen mehrerer Zulassungen.

Der Antrag muss die Unterlagen gemäß Anhang IV der Änderungsverordnung enthalten; die nachstehenden Bestandteile sind unter Beachtung der Überschriften und der Nummerierung im Format gemäß Band 2B der „Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union, Mitteilung an die Antragsteller“ („The rules governing medicinal products in the European Community: Volume 2B, Notice to Applicants“) (im Folgenden „EU-CTD“) oder im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (bzw. nach dem Format für Tierarzneimittel, wenn kein Format nach EU-CTD vorhanden ist) vorzulegen:

- ein Anschreiben;
- das ausgefüllte EU-Formular des Änderungsantrags (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht) und das genaue Angaben zu den betreffenden Zulassungen sowie gegebenenfalls eine Beschreibung aller eingereichten Änderungen samt dem Datum ihrer Durchführung enthält; wenn sich eine Änderung aus einer anderen Änderung ergibt oder mit ihr zusammenhängt, sollte der Zusammenhang dieser Änderungen im entsprechenden Abschnitt des Antragsformulars beschrieben werden;
- ein Verweis auf den Änderungscode gemäß dem Anhang dieser Leitlinien und der entsprechende Hinweis, dass sämtliche Bedingungen und Dokumentationsanforderungen erfüllt werden bzw. ggf. ein Hinweis darauf, dass dem betreffenden Antrag eine nach Artikel 5 der Änderungsverordnung veröffentlichte Empfehlung für die Einstufung zugrunde liegt;
- sämtliche im Anhang zu diesen Leitlinien genannten Unterlagen;
- wenn sich die Änderungen auf die Zusammenfassung der Produktmerkmale, auf die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken: die neuen Arzneimittelinformationen im geeigneten Format sowie die entsprechenden Übersetzungen; wenn sich die geringfügige Änderung des Typs IA insgesamt auf die Gestaltung und die Lesbarkeit der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung oder die Packungsbeilage auswirkt, sollten dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur Muster oder Kopien vorgelegt werden.

Bei Änderungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versende-Daten erhalten, aus der die Verfahrensnummer der Änderung des Typs IA, das Datum, an dem die Anträge allen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den betroffenen zuständigen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Änderungen im rein nationalen Verfahren ist der Nachweis dafür vorzulegen, dass die betreffende Gebühr entsprechend den Vorschriften der zuständigen nationalen Behörde entrichtet wurde.

Bei Änderungen im zentralisierten Verfahren sollte die jeweilige Gebühr für die geringfügigen Änderungen des Typs IA gemäß der Verordnung (EG) Nr. 297/95 des Rates⁽¹⁾ gemäß den Finanzverfahren der Agentur entrichtet werden.

Bei zusammengefassten geringfügigen Änderungen des Typs IA gemäß Artikel 7 oder Artikel 13d 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 Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

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. Wenn die Zulassung Änderungen der Entscheidung bzw. des Beschlusses über die Erteilung der Zulassung erforderlich macht, müssen alle betroffenen Mitgliedstaaten die Entscheidung bzw. den Beschluss über die Erteilung der Zulassung binnen sechs Monaten nach dem Eingang der vom jeweiligen Referenzmitgliedstaat übermittelten Mitteilung über das Prüfungsergebnis entsprechend ändern; diese Bestimmung gilt mit der Maßgabe, dass die für die Änderung der Zulassung erforderlichen Unterlagen an die betroffenen Mitgliedstaaten geschickt wurden.

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 die 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 Zulassungsinhaber 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; infolge dieser Ablehnung muss der Zulassungsinhaber die Anwendung entsprechender bereits durchgeführter Änderungen umgehend einstellen.

2.1.3. Überprüfung von Änderungen des Typs IA im rein nationalen Verfahren

Die zuständige nationale Behörde überprüft die Mitteilung einer Änderung des Typs IA innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Mitteilung.

Spätestens am 30. Tag unterrichtet die zuständige nationale Behörde den Zulassungsinhaber über das Ergebnis ihrer Prüfung. Wenn die Zulassung Änderungen der Entscheidung bzw. des Beschlusses über die Erteilung der Zulassung erforderlich macht, müssen alle betroffenen Mitgliedstaaten die Entscheidung bzw. den Beschluss über die Erteilung der Zulassung binnen sechs Monaten nach Unterrichtung des Zulassungsinhabers über das Ergebnis der Prüfung entsprechend ändern; diese Bestimmung gilt mit der Maßgabe, dass die für die Änderung der Zulassung erforderlichen Unterlagen an die zuständige nationale Behörde geschickt wurden.

Werden eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA als Bestandteil einer Mitteilung eingereicht, unterrichtet die zuständige nationale Behörde den Zulassungsinhaber darüber, welche Änderungen bei der Überprüfung angenommen oder abgelehnt wurden.

⁽¹⁾ ABl. L 286 vom 8.11.1996, S 8.

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 Zulassungsinhaber 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; infolge dieser Ablehnung muss der Zulassungsinhaber die Anwendung bereits durchgeführter Änderungen einstellen.

2.1.4. Überprüfung von Änderungen des Typs IA im zentralisierten Verfahren

Die Agentur überprüft eine Mitteilung über Änderungen des Typs IA innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt, ohne den vom Ausschuss für Humanarzneimittel oder vom Ausschuss für Tierarzneimittel ernannten Berichtersteller für das betreffende Arzneimittel einzubeziehen. Die Agentur übermittelt dem Berichtersteller jedoch eine Abschrift der Mitteilung des Typs IA zur Information.

Spätestens am 30. Tag unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber über das Ergebnis ihrer Prüfung. Wenn die Agentur zu einem positiven Ergebnis gelangt ist und nach der Entscheidung bzw. nach dem Beschluss der Kommission über die Erteilung der Zulassung Änderungen erforderlich sind, unterrichtet die Agentur die Kommission entsprechend und übermittelt die überarbeiteten Unterlagen. Die Kommission aktualisiert dann die Entscheidung bzw. den Beschluss über die Erteilung der Zulassung spätestens binnen zwölf Monaten.

Werden eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA als Bestandteil einer Mitteilung eingereicht, teilt die Agentur dem Zulassungsinhaber unmissverständlich mit, welche Änderungen bei der Überprüfung angenommen oder abgelehnt wurden.

Enthält der Antrag bei der Einreichung nicht alle erforderlichen Unterlagen, führt dies zwar bei geringfügigen Änderungen des Typs IA nicht zwangsläufig zu einer sofortigen Ablehnung der beantragten Änderung, sofern der Zulassungsinhaber 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; infolge dieser Ablehnung muss der Zulassungsinhaber die Anwendung bereits durchgeführter Änderungen einstellen.

2.2. Geringfügige Änderungen des Typs IB

Dieser Abschnitt enthält eine Anleitung zur Anwendung der Artikel 7, 9, 11, 13b, 13d, 13e, 15, 17, 23 und 24 der Änderungsverordnung auf geringfügige Änderungen des Typs IB.

In der Änderungsverordnung und im Anhang zu diesen Leitlinien ist eine Liste von Änderungen zusammengestellt, die als geringfügige Änderungen des Typs IB zu betrachten sind. Derartige geringfügige Änderungen sind vor ihrer Durchführung mitteilungsspflichtig. 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

Mitteilungen bei geringfügigen Änderungen des Typs IB müssen allen betroffenen Mitgliedstaaten bzw. der zuständigen nationa-

len Behörde oder der Agentur vom Zulassungsinhaber zum gleichen Zeitpunkt übermittelt werden.

Zulassungsinhaber können für dieselbe Zulassung mehrere geringfügige Änderungen des Typs IB in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen oder eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IB mit anderen geringfügigen Änderungen in einer einzigen Mitteilung zusammenfassen, wenn einer der in Anhang III der Änderungsverordnung genannten Fälle gegeben ist oder wenn dies im Vorfeld mit dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur vereinbart wurde.

Auch bei im rein nationalen Verfahren zugelassenen Arzneimitteln kann der Zulassungsinhaber folgende Möglichkeiten: Er kann mehrere geringfügige Änderungen des Typs IB zusammenfassen, die unterschiedliche Zulassungen in einem einzelnen Mitgliedstaat betreffen; er kann eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IB mit anderen geringfügigen Änderungen zusammenfassen, die sich auf unterschiedliche Zulassungen in einem einzelnen Mitgliedstaat auswirken, oder er kann eine oder mehrere geringfügige Änderungen des Typs IB mit anderen geringfügigen Änderungen zusammenfassen, die sich auf mehrere Zulassungen in einem einzelnen Mitgliedstaat auswirken; diese Bestimmung gilt mit der Maßgabe, dass i) die Änderungen bei allen betroffenen Zulassungen identisch sind, ii) dass die Änderungen zum gleichen Zeitpunkt an die zuständige nationale Behörde übermittelt werden, und iii) dass die zuständige nationale Behörde der Zusammenfassung zuvor zugestimmt hat.

Wenn dieselbe geringfügige Änderung des Typs IB oder dieselbe Zusammenfassung von geringfügigen Änderungen, wie oben beschrieben, mehrere Zulassungen desselben Zulassungsinhabers betreffen, 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 nachstehenden Bestandteile sind unter Beachtung der Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format oder im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (bzw. nach dem Format für Tierarzneimittel, wenn kein Format nach EU-CTD vorhanden ist) vorzulegen:

- ein Anschreiben;
- das ausgefüllte EU-Formular des Änderungsantrags (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht) mit genauen Angaben zu den betreffenden Zulassungen; wenn 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;
- ein Verweis auf den Änderungscode gemäß dem Anhang dieser Leitlinien und der entsprechende Hinweis, dass sämtliche Bedingungen und Dokumentationsanforderungen erfüllt werden bzw. ggf. ein Verweis darauf, dass dem betreffenden Antrag eine nach Artikel 5 der Änderungsverordnung veröffentlichte Empfehlung für die Einstufung zugrunde liegt;
- einschlägige Unterlagen zur Begründung der vorgeschlagenen Änderung, darunter auch etwaige im Anhang dieser Leitlinien 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 Pharmakovigilanz-Pflichten: eine Abschrift der Anweisung;
- wenn sich die Änderungen auf die Zusammenfassung der Produktmerkmale, auf die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken: die neuen Arzneimittelinformationen im geeigneten Format sowie die entsprechenden Übersetzungen; wenn sich die geringfügige Änderung des Typs IB insgesamt auf die Gestaltung und die Lesbarkeit der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung oder die Packungsbeilage auswirkt, sollten dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur Muster oder Kopien vorgelegt werden.

Bei Änderungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versende-Daten erhalten, aus der die Verfahrensnummer der Änderungen des Typs IB, das Datum, an denen die Anträge allen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den betroffenen zuständigen Behörden erhobenen Gebühren hervorzuheben.

Bei Änderungen im rein nationalen Verfahren ist der Nachweis dafür vorzulegen, dass die betreffende Gebühr entsprechend den Vorschriften der zuständigen nationalen Behörde entrichtet wurde.

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

2.2.2. Überprüfung von Änderungen des Typs IB im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

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

Vor Einleitung des Beurteilungsverfahrens prüft der Referenzmitgliedstaat innerhalb von sieben Kalendertagen, ob die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden kann und ob die Mitteilung korrekt und vollständig ist („Validierung“).

Wenn die vorgeschlagene Änderung nach dem Anhang dieser Leitlinien nicht als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden kann oder nicht in einer Empfehlung nach Artikel 5 der Änderungsverordnung als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft wurde und wenn der Referenzmitgliedstaat der Auffassung ist, dass die Änderung 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 weiteren sieben Kalendertagen, wird der Zulassungsinhaber aufgefordert, seinen Änderungsantrag gemäß den Anforderungen eines Antrags auf eine größere Änderung des Typs II zu ergänzen. Nach Erhalt des gültigen überarbeiteten Änderungsantrags wird das Verfahren zur Beurteilung einer Änderung des Typs II (siehe Nummer 2.3.2) eingeleitet.

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

Ist der Referenzmitgliedstaat der Auffassung, dass die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden 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 innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung seinen Bescheid nicht übermittelt, gilt die Mitteilung als angenommen.

Bei einem negativen Ergebnis wird dem Zulassungsinhaber eine Frist von 30 Tagen gewährt, um die Mitteilung nachzubessern. Dabei sind die Gründe für die Ablehnung des Änderungsantrags gebührend zu berücksichtigen. Wenn 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 über die endgültige Annahme oder Ablehnung der Änderungen (und begründet ein gegebenenfalls negatives Ergebnis). Die anderen betroffenen Mitgliedstaaten werden entsprechend benachrichtigt.

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.

Wenn erforderlich, ändern die zuständigen Behörden die Zulassung binnen sechs Monaten nach Abschluss des jeweiligen Verfahrens durch den Referenzmitgliedstaat, sofern die für die Änderung der Zulassung erforderlichen Unterlagen den betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wurden. Angenommene geringfügige Änderungen des Typs IB können durchgeführt werden, ohne dass eine Aktualisierung der Zulassung abgewartet werden muss.

2.2.3. Überprüfung von Änderungen des Typs IB im rein nationalen Verfahren

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

Vor Einleitung des Beurteilungsverfahrens prüft die zuständige nationale Behörde, ob die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden kann und ob die Mitteilung korrekt und vollständig ist („Validierung“).

Wenn die vorgeschlagene Änderung nach dem Anhang dieser Leitlinien nicht als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden kann oder nicht in einer Empfehlung nach Artikel 5 der Änderungsverordnung als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft wurde und wenn die zuständige nationale Behörde der Auffassung ist, dass die Änderung erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben kann, wird der Zulassungsinhaber aufgefordert,

den Änderungsantrag zu überarbeiten und gemäß den Anforderungen eines Antrags auf eine größere Änderung des Typs II zu ergänzen. Nach Erhalt des gültigen überarbeiteten Änderungsantrags wird das Verfahren zur Beurteilung einer Änderung des Typs II (siehe Nummer 2.3.4) eingeleitet.

Ist die zuständige nationale Behörde 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 die zuständige nationale Behörde den Zulassungsinhaber über das Ergebnis des Verfahrens. Hat die zuständige nationale Behörde dem Zulassungsinhaber innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung ihr Gutachten zur Mitteilung nicht übermittelt, gilt die Mitteilung als angenommen.

Bei einem negativen Ergebnis wird dem Zulassungsinhaber eine Frist von 30 Tagen gewährt, um die Mitteilung nachzubessern. Dabei sind die Gründe für die Ablehnung des Änderungsantrags gebührend zu berücksichtigen. Wenn der Zulassungsinhaber die Mitteilung nicht wie verlangt innerhalb von 30 Tagen nachbessert, gilt die Änderung als von der zuständigen nationalen Behörde abgelehnt.

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der nachgebesserten Mitteilung unterrichtet die zuständige nationale Behörde den Zulassungsinhaber über die endgültige Annahme oder Ablehnung der Änderungen (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergebnis).

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

Wenn erforderlich, ändert die zuständige nationale Behörde die Zulassung binnen sechs Monaten nach Abschluss des jeweiligen Verfahrens, sofern die für die Änderung der Zulassung erforderlichen Unterlagen der zuständigen nationalen Behörde übermittelt wurden. Geringfügige angenommene Änderungen des Typs IB können durchgeführt werden, ohne dass eine Aktualisierung der Zulassung abgewartet werden muss.

2.2.4. Überprüfung von Änderungen des Typs IB im zentralisierten Verfahren

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

Vor Einleitung des Beurteilungsverfahrens prüft die Agentur innerhalb von sieben Kalendertagen, ob die vorgeschlagene Änderung als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden kann und ob die Mitteilung korrekt und vollständig ist („Validierung“).

Wenn die vorgeschlagene Änderung nach dem Anhang dieser Leitlinien nicht als geringfügige Änderung des Typs IB betrachtet werden kann oder nicht in einer Empfehlung nach Artikel 5

der Änderungsverordnung als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft wurde und wenn die Agentur der Auffassung ist, dass die Änderung erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben kann, wird der Zulassungsinhaber aufgefordert, den Änderungsantrag zu überarbeiten und gemäß den Anforderungen eines Antrags auf eine größere Änderung des Typs II zu ergänzen. Nach Erhalt des gültigen überarbeiteten Änderungsantrags wird das Verfahren zur Beurteilung einer Änderung des Typs II (siehe Nummer 2.3.6) 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 innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung ihr Gutachten zur Mitteilung nicht übermittelt, gilt die Mitteilung als angenommen.

Bei einem negativen Ergebnis wird dem Zulassungsinhaber eine Frist von 30 Tagen gewährt, um die Mitteilung nachzubessern. Dabei sind die Gründe für die Ablehnung des Änderungsantrags gebührend zu berücksichtigen. Wenn 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 über die endgültige Annahme oder Ablehnung der Änderungen (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergebnis).

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.

Wenn das Gutachten der Agentur positiv ausgefallen ist und die Änderungen sich auf die Entscheidung bzw. den Beschluss der Kommission über die Erteilung der Zulassung auswirken, unterrichtet die Agentur die Kommission entsprechend und übermittelt die betreffenden Unterlagen. Erforderlichenfalls ändert die Kommission die Zulassung spätestens binnen zwölf Monaten. Geringfügige angenommene Änderungen des Typs IB können durchgeführt werden, ohne dass eine Aktualisierung der Entscheidung bzw. des Beschlusses der Kommission über die Erteilung der Zulassung abgewartet werden muss, und die vereinbarten Änderungen werden in die Anhänge eines etwaigen anschließenden Regelungsverfahrens aufgenommen.

2.3. Größere Änderungen des Typs II

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

In der Änderungsverordnung und im Anhang zu diesen Leitlinien ist eine Liste von Änderungen zusammengestellt, die als größere Änderungen des Typs II zu betrachten sind. Die Durchführung dieser größeren Änderungen bedarf der Genehmigung der zuständigen nationalen Behörde.

2.3.1. Einreichung von Anträgen auf Änderungen des Typs II

Mitteilungen im Zusammenhang mit größeren Änderungen des Typs II müssen allen betroffenen Mitgliedstaaten bzw. der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur vom Zulassungsinhaber zum gleichen Zeitpunkt übermittelt werden.

Zulassungsinhaber können für 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, wenn einer der in Anhang III der Änderungsverordnung genannten Fälle gegeben ist oder wenn dies zuvor mit der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur vereinbart wurde.

Auch bei im rein nationalen Verfahren zugelassenen Arzneimitteln hat der Zulassungsinhaber folgende Möglichkeiten: Er kann mehrere größere Änderungen des Typs II zusammenfassen, die unterschiedliche Zulassungen in einem einzelnen Mitgliedstaat betreffen; er kann eine oder mehrere größere Änderungen des Typs II mit anderen geringfügigen Änderungen zusammenfassen, die sich auf unterschiedliche Zulassungen in einem einzelnen Mitgliedstaat auswirken, oder er kann eine oder mehrere größere Änderungen des Typs II mit anderen geringfügigen Änderungen zusammenfassen, die sich auf mehrere Zulassungen in einem einzelnen Mitgliedstaat auswirken. Diese Bestimmung gilt mit der Maßgabe, dass i) die Änderungen bei allen betroffenen Zulassungen identisch sind, ii) dass die Änderungen zum gleichen Zeitpunkt an die zuständige nationale Behörde übermittelt werden, und iii) dass die zuständige nationale Behörde der Zusammenfassung zuvor zugestimmt hat.

Wenn dieselbe größere Änderung des Typs II oder dieselbe Zusammenfassung von Änderungen wie oben beschrieben mehrere Zulassungen desselben Zulassungsinhabers betrifft, kann der Zulassungsinhaber diese Änderungen 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 nachstehenden Bestandteile sind unter Beachtung der Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format oder im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (bzw. nach dem Format für Tierarzneimittel, wenn kein Format nach EU-CTD vorhanden ist) vorzulegen:

- ein Anschreiben;
- das ausgefüllte EU-Formular des Änderungsantrags (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht) mit genauen Angaben zu den betreffenden Zulassungen; wenn sich eine Änderung aus einer anderen Änderung ergibt oder mit ihr zusammenhängt, sollte der Zusammenhang dieser Änderungen im entsprechenden Abschnitt des Antragsformulars beschrieben werden;
- ein Verweis auf den Änderungscode gemäß dem Anhang dieser Leitlinien und der entsprechende Hinweis, dass sämt-

liche Bedingungen und Dokumentationsanforderungen erfüllt werden bzw. ggf. ein Verweis darauf, dass dem betreffenden Antrag eine nach Artikel 5 der Änderungsverordnung veröffentlichte Empfehlung für die Einstufung zugrunde liegt;

- die Datengrundlage für die vorgeschlagenen Änderungen;
- gegebenenfalls eine Aktualisierung oder Ergänzung der qualitätsbezogenen Zusammenfassungen sowie der nichtklinischen und klinischen Übersichten (oder der Sachverständigenberichte bei Tierarzneimitteln); selbst wenn nur ein einziger nichtklinischer oder klinischer Studienbericht vorgelegt wird, sollte die betreffende 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 Pharmakovigilanz-Pflichten: eine Abschrift der Anweisung;
- wenn sich die Änderungen auf die Fachinformation, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken: die geänderten Arzneimittelinformationen im entsprechenden Format sowie die entsprechenden Übersetzungen; wenn sich die größere Änderung des Typs II insgesamt auf die Gestaltung und die Lesbarkeit der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung oder die Packungsbeilage auswirkt, sollten dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur Muster oder Kopien vorgelegt werden.

Bei Änderungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versende-Daten erhalten, aus der die Verfahrensnummer der Änderung des Typs II, das Datum, an dem die Anträge allen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den betreffenden zuständigen Behörden erhobenen Gebühr hervorgehen.

Bei Änderungen im rein nationalen Verfahren ist der Nachweis dafür vorzulegen, dass die betreffende Gebühr entsprechend den Vorschriften der zuständigen nationalen Behörde entrichtet wurde.

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

2.3.2. Beurteilung von Änderungen des Typs II im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Nach Erhalt eines Antrags auf eine 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 in Nummer 2.3.1 aufgeführten Unterlagen, bestätigt der Referenzmitgliedstaat den Empfang eines gültigen Antrags auf eine größere Änderung des Typs II. Das Verfahren beginnt ab dem Zeitpunkt der Bestätigung des Eingangs eines gültigen Antrags durch den Referenzmitgliedstaat. 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. Dieser Zeitraum kann vom Referenzmitgliedstaat je nach Dringlichkeit einer Angelegenheit verkürzt werden, insbesondere aus sicherheitstechnischen Gründen; bei den in Anhang V Teil I genannten Änderungen sowie bei Zusammenfassungen von Änderungen nach Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe c der Änderungsverordnung kann der Referenzmitgliedstaat diesen Zeitraum allerdings auch auf 90 Tagen ausdehnen. 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 fasst einen Beschluss über den Antrag. Er unterrichtet die anderen betroffenen Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber entsprechend; den Berichtentwurf übermittelt er den anderen betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme und dem Zulassungsinhaber zur Information. Die betroffenen Mitgliedstaaten schicken ihre Stellungnahmen binnen der im Zeitplan genannten Fristen an den Referenzmitgliedstaat.

Der Referenzmitgliedstaat kann den Zulassungsinhaber innerhalb der Beurteilungsfrist auffordern, zusätzliche Angaben vorzulegen. Zusammen mit der Aufforderung zur Vorlage ergänzender Informationen erhält der Zulassungsinhaber einen Zeitplan, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird. Im Allgemeinen erfolgt eine Aussetzung über einen Zeitraum von einem Monat. Wünscht der Zulassungsinhaber eine längere Aussetzung des Verfahrens, sollte er dies beim Referenzmitgliedstaat unter Angabe von Gründen beantragen.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. Die Beurteilung der Antworten kann je nach Komplexität und Umfang der beim Zulassungsinhaber angeforderten Daten 30 bis 60 Tage dauern.

Nachdem er die Antwort des Zulassungsinhabers erhalten hat, erstellt der Referenzmitgliedstaat den Entwurf des Beurteilungsberichts und des Beschlusses über den Antrag und übermittelt die Entwürfe den betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme und dem Zulassungsinhaber zur Information.

2.3.3. Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Der Referenzmitgliedstaat stellt den Beurteilungsbericht einschließlich des Beschlusses über den Antrag vor Ablauf der mitgeteilten Beurteilungsfrist fertig und übermittelt den Bericht und seine Beurteilung den anderen betroffenen Mitgliedstaaten.

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts und des Beschlusses erkennen die betroffenen Mitgliedstaaten den Beschluss an und unterrichten den Referenzmitgliedstaat, wenn nicht 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) festgestellt wird, die einer Anerkennung des vom Referenzmitgliedstaat gefassten Beschlusses entgegensteht. Der Mitgliedstaat, der innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des Beurteilungsberichts und des Beschlusses des Referenzmitgliedstaats eine entsprechende potenzielle schwerwiegende Gefahr feststellt, unterrichtet den Referenzmitgliedstaat und legt eine eingehende Begründung seiner Einschätzung vor.

Der Referenzmitgliedstaat verweist den Antrag dann an die betreffende Koordinierungsgruppe, die die strittige Frage gemäß

Artikel 33 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/82/EG beziehungsweise nach Artikel 29 Absätze 3, 4 und 5 der Richtlinie 2001/83/EG prüft, und unterrichtet den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten entsprechend. Der Zulassungsinhaber ist nicht berechtigt, eine Befassung zu veranlassen.

Wird ein Antrag in Verbindung mit zusammengefassten Änderungen und mindestens einer Änderung des Typs II an die Koordinierungsgruppe verwiesen, wird der Beschluss über die Änderungen, die nicht Gegenstand des jeweiligen Verweisungsverfahrens sind, bis zum Abschluss des Verweisungsverfahrens ausgesetzt (ggf. einschließlich der Verweisung an den Ausschuss für Humanarzneimittel nach den Artikeln 32 bis 34 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. durch den Ausschuss für Tierarzneimittel nach den Artikeln 36 bis 38 der Richtlinie 2001/82/EG). Allerdings befassen sich die Koordinierungsgruppe und gegebenenfalls der Ausschuss für Humanarzneimittel bzw. der Ausschuss für Tierarzneimittel nicht mit allen in der Zusammenfassung enthaltenen Änderungen, sondern nur mit den Änderungen, bei denen eine schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt festgestellt wurde.

Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet die anderen betroffenen Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber, ob die Änderungen angenommen oder abgelehnt wurden (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergebnis). Wurden mehrere Änderungen des Typs II oder eine Zusammenfassung aus einer oder mehreren Änderungen des Typs II mit anderen, geringfügigen Änderungen in demselben Antrag eingereicht, teilt der Referenzmitgliedstaat dem Zulassungsinhaber und den anderen betroffenen Mitgliedstaaten mit, welche Änderungen angenommen oder abgelehnt wurden. Der Zulassungsinhaber kann einzelne Änderungen aus der Zusammenfassung zurückziehen (wenn die Beurteilung durch den Referenzmitgliedstaat noch nicht abgeschlossen wurde).

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

Nach Genehmigung der Änderung(en) passen die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten die Zulassung erforderlichenfalls innerhalb von zwei Monaten an die genehmigten Änderungen an; diese Bestimmung gilt mit der Maßgabe, dass den betroffenen Mitgliedstaaten die für die Änderung der Zulassung erforderlichen Unterlagen übermittelt wurden.

Nachdem der Zulassungsinhaber durch den Referenzmitgliedstaat über die Genehmigung der Änderungen unterrichtet wurde, können genehmigte größere Änderungen des Typs II innerhalb von 30 Tagen durchgeführt werden, wenn dem betroffenen Mitgliedstaat die erforderlichen Dokumente für die Anpassung der Zulassung übermittelt wurden. Wenn ein Antrag Gegenstand eines Verweisungsverfahrens war, dürfen die Änderungen erst dann durchgeführt werden, wenn die Änderungen im Verweisungsverfahren angenommen wurden. Die in der Zusammenfassung enthaltenen Änderungen, die nicht Gegenstand eines Verweisungsverfahrens waren, können durchgeführt werden, wenn der Referenzmitgliedstaat dies vorgesehen hat.

Änderungen, die Fragen der Sicherheit berühren, müssen innerhalb eines zwischen dem Referenzmitgliedstaat und dem Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmens durchgeführt werden.

2.3.4. Beurteilung von Änderungen des Typs II im rein nationalen Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags des Typs II verfährt die zuständige nationale Behörde mit dem Antrag wie folgt:

Enthält der Antrag die in Nummer 2.3.1 genannten Unterlagen, bestätigt die zuständige nationale Behörde den Empfang eines gültigen Antrags auf eine größere Änderung des Typs II. Das Verfahren beginnt ab dem Zeitpunkt der Bestätigung des Eingangs eines gültigen Antrags. Der Zulassungsinhaber wird zu Verfahrensbeginn über den Zeitplan unterrichtet.

In der Regel gilt für größere Änderungen des Typs II eine Beurteilungsfrist von 60 Tagen. Dieser Zeitraum kann von der zuständigen nationalen Behörde je nach Dringlichkeit einer Angelegenheit verkürzt werden, insbesondere aus sicherheitstechnischen Gründen; bei den in Anhang V Teil I genannten Änderungen sowie bei Zusammenfassungen von Änderungen nach Artikel 13d Absatz 2 Buchstabe c der Änderungsverordnung kann dieser Zeitraum allerdings auch auf 90 Tage ausgedehnt werden. Bei Änderungen der Zulassung von Tierarzneimitteln, die in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung aufgeführt sind, gilt eine Frist von 90 Tagen.

Die zuständige nationale Behörde kann den Zulassungsinhaber innerhalb der Beurteilungsfrist auffordern, zusätzliche Angaben vorzulegen. Zusammen mit der Aufforderung zur Vorlage ergänzender Informationen erhält der Zulassungsinhaber einen Zeitplan, dem er entnehmen kann, wann er 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 die Dauer eines Monats ausgesetzt. Wünscht der Zulassungsinhaber eine längere Aussetzung des Verfahrens, sollte er dies bei der zuständigen nationalen Behörde unter Angabe von Gründen beantragen.

Die Beurteilung der Antworten kann je nach Komplexität und Umfang des beim Zulassungsinhaber angeforderten Datenmaterials 30 bis 60 Tage dauern.

2.3.5. Ergebnis der Beurteilung von Änderungen des Typs II im rein nationalen Verfahren

Innerhalb der Beurteilungsfrist muss die zuständige nationale Behörde die Beurteilung einschließlich ihres Beschlusses über den betreffenden Antrag fertigstellen, ihren Beschluss über den betreffenden Antrag fassen und den Zulassungsinhaber über die erteilte Zulassung oder über die Ablehnung der Änderung(en) unterrichten (ggf. unter Nennung der Gründe für einen negativen Beschluss).

Wurden mehrere Änderungen des Typs II oder eine Zusammenfassung aus einer oder mehreren Änderungen des Typs II mit anderen, geringfügigen Änderungen in demselben Antrag eingereicht, teilt die zuständige nationale Behörde den Zulassungsinhaber mit, welche Änderungen angenommen oder abgelehnt wurden. Der Zulassungsinhaber kann einzelne Änderungen aus der Zusammenfassung zurückziehen (wenn die Beurteilung durch die zuständige nationale Stelle noch nicht abgeschlossen wurde).

Nach Genehmigung der Änderungen passen die zuständigen nationalen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten die Zulassung erforderlichenfalls innerhalb von zwei Monaten an die genehmigten Änderungen an; diese Bestimmung gilt mit der Maßgabe, dass der zuständigen nationalen Behörde die für die

Änderung der Zulassung erforderlichen Unterlagen übermittelt wurden.

Genehmigte größere Änderungen des Typs II können durchgeführt werden, nachdem der Zulassungsinhaber durch die zuständige nationale Behörde über die Genehmigung der Änderungen unterrichtet wurde, wenn dem betroffenen Mitgliedstaat die erforderlichen Dokumente für die Anpassung der Zulassung(en) übermittelt wurden.

Änderungen, die Fragen der Sicherheit berühren, müssen nach einem zwischen der zuständigen nationalen Behörde und dem Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.

2.3.6. 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 in Nummer 2.3.1 aufgeführten Unterlagen, bestätigt die Agentur den Empfang eines gültigen Antrags auf Zulassung einer größeren 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. Dieser Zeitraum kann von der Agentur je nach Dringlichkeit einer Angelegenheit verkürzt werden, insbesondere aus sicherheitstechnischen Gründen; bei den in Anhang V Teil I genannten Änderungen sowie bei Zusammenfassungen von Änderungen nach Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe c der Änderungsverordnung kann dieser Zeitraum allerdings auch auf 90 Tage ausgedehnt werden. 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 oder der Ausschuss für Tierarzneimittel zusätzliche Angaben verlangen. Zusammen mit der erstmaligen Aufforderung und mit allen weiteren Aufforderungen zur Nachreichung zusätzlicher Informationen erhält der Zulassungsinhaber auch einen Zeitplan, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. Im Allgemeinen erfolgt eine Aussetzung von bis zu einem Monat. 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. Für alle weiteren Aufforderungen zur Vorlage ergänzender Informationen wird im Allgemeinen eine weitere Aussetzung des Verfahrens jeweils um bis zu einem Monat gewährt; aus berechtigten Gründen kann die Aussetzung auf höchstens zwei Monate ausgedehnt werden.

Die Bewertung der Antworten durch den Ausschuss kann je nach Komplexität und Umfang des beim Zulassungsinhaber angeforderten Datenmaterials 30 bis 60 Tage dauern.

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

2.3.7. 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 innerhalb von 15 Tagen darüber, ob das Gutachten positiv oder negativ ausgefallen ist (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergebnis).

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 Zulassungsinhaber kann einzelne Änderungen aus der Zusammenfassung zurückziehen (wenn die Agentur ihr Gutachten noch nicht fertiggestellt hat).

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.

Wenn die Agentur in ihrem abschließenden Gutachten zu einem positiven Ergebnis gelangt und die Änderungen die Bedingungen betreffen, unter denen die Kommission die Zulassung erteilt hat, übermittelt die Agentur der Kommission zum einen ihr Gutachten unter Nennung der Gründe für ihre Bewertung und zum anderen die erforderlichen Unterlagen für die Änderung der Zulassung.

Nach Eingang des abschließenden Gutachtens und der relevanten Informationen ändert die Kommission die Zulassung bei folgenden Änderungen erforderlichenfalls innerhalb von zwei Monaten:

- i) Änderungen im Zusammenhang mit der Berücksichtigung einer neuen therapeutischen Indikation oder einer bereits berücksichtigten Indikation;
- ii) Änderungen im Zusammenhang mit der Berücksichtigung einer zusätzlichen Gegenanzeige;
- iii) Dosierungsänderungen;
- iv) Änderungen im Zusammenhang mit der Berücksichtigung einer nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzten Zieltierart oder Änderung einer bestehenden Zieltierart für Tierarzneimittel;
- v) Änderungen im Zusammenhang mit dem Austausch oder der Hinzufügung eines Serotyps, Stamms, Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen für einen Tierimpfstoff;
- vi) Änderungen am Wirkstoff eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen;
- vii) Änderungen der Wartezeit für ein Tierarzneimittel;
- viii) sonstige Änderungen des Typs II in der Absicht, aufgrund erheblicher Bedenken hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit bzw. — bei Tierarzneimitteln — bezüglich der Gesundheit von Tieren oder im Hinblick auf den Umweltschutz Änderungen einer Entscheidung bzw. eines Beschlusses über die Erteilung der Zulassung zu bewirken.

Bei sonstigen Änderungen passt die Kommission die Entscheidung bzw. den Beschluss über die Erteilung der Zulassung erforderlichenfalls spätestens innerhalb von zwölf Monaten an.

Die genehmigten größeren Änderungen des Typs II, die einer Änderung einer Entscheidung bzw. eines Beschlusses der Kommission über die Erteilung einer Zulassung binnen zwei Monaten bedürfen, können erst dann durchgeführt werden, wenn die Kommission den Zulassungsinhaber entsprechend unterrichtet hat. Wenn die Änderung der Entscheidung bzw. des Beschlusses über die Erteilung der Zulassung nicht binnen zwei Monaten vorgenommen werden muss oder wenn die genehmigten Änderungen sich nicht auf die Bedingungen auswirken, unter denen die Kommission die Zulassung erteilt, können die Änderungen durchgeführt werden, sobald der Zulassungsinhaber von der Agentur darüber unterrichtet wurde, dass die Agentur zu einem positiven Gutachten gelangt ist.

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

2.4. Erweiterungen

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

2.4.1. Einreichung von Anträgen auf Zulassungserweiterung

Erweiterungsanträge müssen an alle betroffenen Mitgliedstaaten, an die zuständige nationale Behörde oder an die Agentur gerichtet werden.

Zulassungsinhaber können mehrere Erweiterungen oder eine oder mehrere Erweiterungen mit einer oder mehreren Änderungen, die jeweils dieselbe Zulassung betreffen, in einem Antrag zusammenfassen, wenn einer der Fälle nach Anhang III der Änderungsverordnung gegeben ist oder wenn dies mit dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde 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 die im Folgenden genannten Unterlagen umfassen. Diese Unterlagen sind unter Beachtung der Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format oder im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“ (bzw. nach dem Format für Tierarzneimittel, wenn kein Format nach EU-CTD vorhanden ist) vorzulegen:

- 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), 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 qualitätsbezogenen Zusammenfassungen sowie der nichtklinischen und klinischen Übersichten (oder der Sachverständigenberichte bei Tierarzneimitteln); selbst wenn nur ein einziger nichtklinischer oder klinischer Studienbericht vorgelegt wird, sollte die betreffende einschlägige Zusammenfassung in Modul 2 aufgenommen werden;
- wenn sich die Erweiterung auf die Fachinformation, die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirkt: die geänderten Arzneimittelinformationen im entsprechenden Format.

Bei Erweiterungsanträgen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versende-Daten erhalten, aus der die Verfahrensnummer, das Datum, an dem die Anträge allen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den zuständigen nationalen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Anträgen auf Erweiterung im rein nationalen Verfahren ist der Nachweis dafür vorzulegen, dass die betreffende Gebühr entsprechend den Vorschriften der zuständigen nationalen Behörde entrichtet wurde.

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

2.4.2. Beurteilung von Erweiterungen im einzelstaatlichen Verfahren

Ein eingehender Antrag auf Erweiterung im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung oder des rein nationalen Verfahrens wird als Erstantrag auf Erteilung einer Zulassung nach Richtlinie 2001/82/EG bzw. nach Richtlinie 2001/83/EG behandelt.

2.4.3. Beurteilung von Erweiterungen im zentralisierten Verfahren

Nach Erhalt eines Erweiterungsantrags verfährt die Agentur mit diesem Antrag 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 von Artikel 12, Artikel 13f und Artikel 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 Empfehlung der EU hinsichtlich der Virusstämme für die bevorstehende Saison ist. Außerdem ist in Artikel 21 der Änderungsverordnung ein spezielles Eilverfahren für Epidemien vorgesehen.

Alle sonstigen Aktualisierungen von Grippeimpfstoffen für den Menschen unterliegen den in anderen Abschnitten dieser Leitlinien vorgesehenen Änderungsverfahren.

Das oben genannte Eilverfahren besteht aus zwei Stufen. In der ersten Stufe werden die in Anhang IV genannten administrativen und qualitätsbezogenen Datenelemente bewertet (Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage sowie die chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation). Die zweite Stufe betrifft gegebenenfalls die Bewertung zusätzlicher Daten.

Den Zulassungsinhabern wird empfohlen, die Einreichung der Anträge in Verbindung mit der jährlichen Impfstoffaktualisierung im Vorfeld mit dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur zu besprechen.

2.5.1. Einreichung von Änderungsanträgen in Verbindung mit der 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, bei der zuständigen nationalen Behörde oder bei der Agentur eingereicht werden.

Der Antrag muss entsprechend den jeweiligen Überschriften und der Nummerierung nach dem EU-CTD-Format eingereicht werden und folgende Bestandteile enthalten:

- ein Anschreiben;
- das ausgefüllte EU-Antragsformular (wie in der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht);
- eine Aktualisierung oder Ergänzung der qualitätsbezogenen Zusammenfassungen sowie gegebenenfalls der nichtklinischen und klinischen Übersichten; selbst wenn nur ein einziger nichtklinischer oder klinischer Studienbericht vorgelegt wird, sollte die betreffende einschlägige Zusammenfassung in Modul 2 aufgenommen werden;
- die Datengrundlage für die vorgeschlagenen Änderungen;
- die neuen Arzneimittelinformationen im geeigneten Format.

Bei Anträgen im Zusammenhang mit der jährlichen Aktualisierung von Grippeimpfstoffen für den Menschen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sollte der Referenzmitgliedstaat ergänzend eine Aufstellung der Versende-Daten erhalten, aus der die Verfahrensnummer, das Datum, an dem die Anträge allen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wurden, und die Bescheinigung über die Entrichtung der jeweiligen von den zuständigen nationalen Behörden erhobenen Gebühren hervorgehen.

Bei Anträgen im Zusammenhang mit der jährlichen Aktualisierung von Grippeimpfstoffen für den Menschen im rein nationalen Verfahren ist der Nachweis dafür vorzulegen, dass die betreffende Gebühr entsprechend den Vorschriften der zuständigen nationalen Behörde entrichtet wurde.

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

2.5.2. Beurteilung von Änderungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Nach Erhalt eines Antrags im Zusammenhang mit der jährlichen Änderung verfährt der Referenzmitgliedstaat mit dem Antrag wie folgt:

Der Referenzmitgliedstaat bestätigt innerhalb von sieben Tagen den Empfang eines gültigen Antrags und unterrichtet den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten über den Beginn des Verfahrens.

Der Referenzmitgliedstaat erstellt einen Beurteilungsbericht und entscheidet über den Antrag. Dabei berücksichtigt der Referenzmitgliedstaat zunächst die verwaltungstechnischen und die qualitätsbezogenen Daten. Da der Referenzmitgliedstaat die Beurteilung und den Entwurf seines Beschlusses innerhalb der in der Verordnung vorgesehenen Frist von höchstens 45 Tagen übermitteln muss, wird davon ausgegangen, dass der Referenzmitgliedstaat seine Beurteilung der verwaltungstechnischen und der qualitätsbezogenen Daten in der Regel binnen 30 Tagen nach Eingang eines gültigen Antrags abschließt, damit gegebenenfalls noch hinreichend Zeit für die Beurteilung zusätzlicher Daten bleibt (insbesondere zur Beurteilung klinischer und haltbarkeitsbezogener Daten).

Der Referenzmitgliedstaat kann den Zulassungsinhaber auffordern, weitere Informationen vorzulegen (insbesondere klinische Daten und Daten zur Haltbarkeit). In diesem Fall unterrichtet er die betroffenen Mitgliedstaaten entsprechend. Mit der Übermittlung einer Aufforderung zur Vorlage zusätzlicher Informationen an den Zulassungsinhaber wird die 45-tägige Frist unterbrochen, bis der Zulassungsinhaber die geforderten Informationen vorgelegt hat.

Der Referenzmitgliedstaat übermittelt den betroffenen Mitgliedstaaten seinen Beurteilungsbericht und den Entwurf seines Beschlusses. Innerhalb von zwölf Tagen nach Eingang des Berichts und des Entwurfs fassen die betroffenen Mitgliedstaaten einen Beschluss und unterrichten den Zulassungsinhaber und den Referenzmitgliedstaat entsprechend.

2.5.3. Beurteilung von Änderungen im rein nationalen Verfahren

Nach Erhalt eines Antrags auf Zulassung der jährlichen Aktualisierung von Grippeimpfstoffen für den Menschen verfährt die zuständige nationale Behörde mit dem Antrag wie folgt:

Die zuständige nationale Behörde bestätigt den Eingang eines gültigen Antrags auf die Zulassung der jährlichen Aktualisierung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen und unterrichtet den Zulassungsinhaber entsprechend.

Innerhalb der Beurteilungsfrist kann die zuständige nationale Behörde den Zulassungsinhaber auffordern, zusätzliche Angaben vorzulegen (insbesondere klinische Daten oder Daten zur Haltbarkeit). In diesem Fall wird die 45-tägige Frist gehemmt, bis der Zulassungsinhaber die geforderten Informationen vorgelegt hat.

Nach Eingang eines gültigen Antrags schließt die zuständige nationale Behörde innerhalb von 45 Tagen die Beurteilung einschließlich ihres Beschlusses über den betreffenden Antrag ab und unterrichtet den Zulassungsinhaber über die erteilte Genehmigung oder über die Ablehnung der Änderung(en) (ggf. unter Nennung der Gründe für einen negativen Beschluss).

2.5.4. Beurteilung der Änderungen im zentralisierten Verfahren

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

Die Agentur bestätigt innerhalb von sieben Tagen den Erhalt eines gültigen Antrags auf Zulassung der jährlichen Aktualisierung eines Grippeimpfstoffs für den Menschen und unterrichtet den Zulassungsinhaber über den Beginn des Verfahrens.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel hat ab dem Beginn des Verfahrens höchstens 55 Tage Zeit zur Beurteilung des Antrags. Der Ausschuss kann den Zulassungsinhaber auffordern, weitere Informationen vorzulegen (insbesondere klinische Daten und Daten zur Haltbarkeit). In diesem Fall wird die 55-tägige Frist gehemmt, bis der Zulassungsinhaber die geforderten Informationen vorgelegt hat.

Wenn erforderlich, ändert die Kommission auf der Grundlage des endgültigen Gutachtens des Ausschusses ihre Entscheidung bzw. ihren Beschluss 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, 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.

Die Notfallmaßnahmen betreffen vorläufige Änderungen der Bedingungen der Zulassung infolge neuer Informationen, die für die sichere Verwendung des jeweiligen Arzneimittels von Bedeutung sind. Derartige Notfallmaßnahmen müssen später über eine entsprechende Änderung der Zulassung eingeführt werden.

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

Werden von der maßgeblichen Behörde oder von der Agentur (bei im zentralen Verfahren zugelassenen Arzneimitteln) innerhalb von 24 Stunden nach Erhalt dieser Mitteilung keine Einwände erhoben, gelten die Notfallmaßnahmen als angenommen. Sie müssen nach einem zwischen dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur und dem Zulassungsinhaber vereinbarten Zeitrahmen durchgeführt werden.

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 die Notfallmaßnahmen vom Zulassungsinhaber beantragt oder von der Kommission oder den zuständigen nationalen Behörden angeordnet werden) vom Inhaber möglichst rasch innerhalb von 15 Tagen einzureichen.

2.7. Übereinstimmungserklärung nach der Verordnung über Kinderarzneimittel

Die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ⁽¹⁾ („Verordnung über Kinderarzneimittel“) enthält Bestimmungen über Bonusse:

- Nach Artikel 36 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 wird dem Inhaber eines Patents oder eines ergänzenden Schutzzertifikats unter bestimmten Bedingungen (unter anderem bei Aufnahme der in Artikel 28 Absatz 3 der Verordnung über Kinderarzneimittel genannten Erklärung („Übereinstimmungserklärung“) in die Zulassung) eine sechsmonatige Verlängerung des Zeitraums nach Artikel 13 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 (jetzt: Verordnung (EG) Nr. 469/2009) ⁽²⁾ (jetzt: Verordnung (EG) Nr. 469/2009) gewährt.
- Nach Artikel 37 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 wird dem Inhaber einer Zulassung für ein Arzneimittel für seltene Leiden unter bestimmten Bedingungen (u. a. bei Aufnahme einer Erweiterung in die Übereinstimmungserklärung der Zulassung) eine Verlängerung der in Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vorgesehenen zehnjährigen Frist auf zwölf Jahre gewährt.

Damit die in den Artikeln 36 und 37 der Verordnung über Kinderarzneimittel genannten Bonusse gewährt werden können, kann daher die Aufnahme einer Änderung in die Übereinstimmungserklärung der Zulassung erforderlich sein.

Mit Artikel 23 Buchstabe a der Änderungsverordnung wird das Verfahren zur Aufnahme der Übereinstimmungserklärung in die Zulassung derart geändert, dass die nach Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vorgesehenen Bonusse beantragt werden können, sobald die in der Verordnung über Kinderarzneimittel vorgesehenen Voraussetzungen erfüllt sind. Insbesondere zur Aufnahme der Übereinstimmungserklärung sollten die Zulassungsinhaber einen Änderungsantrag an die zuständige Behörde übermitteln. Nachdem geprüft wurde, ob alle Anforderungen erfüllt sind, ist die Übereinstimmungserklärung von der betreffenden Behörde in das technische Dossier der Zulassung aufzunehmen.

Aus Gründen der Rechtssicherheit übermittelt die zuständige Behörde dem Zulassungsinhaber binnen 30 Tagen nach Abschluss der entsprechenden Beurteilung die Bestätigung, dass die Konformitätserklärung in das technische Dossier aufgenommen wurde. Bei im zentralisierten Verfahren erteilten Zulassungen wird die Bestätigung der Aufnahme der Übereinstimmungserklärung in die betreffende Zulassung von der Europäischen Arzneimittel-Agentur erteilt.

⁽¹⁾ ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1.

⁽²⁾ Am 6. Juli 2009 wurde diese Verordnung durch Verordnung (EG) Nr. 469/2009 aufgehoben.

3. ANLEITUNG FÜR DAS VERFAHREN ZUR ARBEITSTEILUNG

Nach Artikel 20 der Änderungsverordnung kann ein Zulassungsinhaber dieselbe geringfügige Änderung des Typs IB, dieselbe Änderung des Typs II oder dieselbe Zusammenfassung von Änderungen, die einem der in Anhang III der Verordnung genannten Fälle entsprechen oder mit dem Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur vereinbart wurden, in einem einzigen Antrag einreichen, wenn die betreffenden Änderungen keine Erweiterung umfassen, die sich auf die folgenden Zulassungen auswirken:

- i) mehrere rein nationale Zulassungen desselben Zulassungsinhabers in mehreren Mitgliedstaaten oder
- ii) mehrere im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erteilte Zulassungen desselben Zulassungsinhabers oder
- iii) mehrere im zentralisierten Verfahren erteilte Zulassungen desselben Zulassungsinhabers oder
- iv) eine oder mehrere rein nationale Zulassungen und eine oder mehrere im zentralisierten Verfahren erteilte Zulassungen desselben Zulassungsinhabers oder
- v) eine oder mehrere rein nationale Zulassungen und eine oder mehrere im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erteilte Zulassungen desselben Zulassungsinhabers oder
- vi) eine oder mehrere im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erteilte Zulassungen und eine oder mehrere im zentralisierten Verfahren erteilte Zulassungen desselben Zulassungsinhabers oder
- vii) eine oder mehrere rein nationale Zulassungen, eine oder mehrere im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erteilte Zulassungen und eine oder mehrere im zentralisierten Verfahren erteilte Zulassungen desselben Zulassungsinhabers.

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, ist die Agentur als Referenzbehörde zu betrachten (siehe Abschnitt 3.4). In allen übrigen Fällen fungiert eine von der Koordinierungsgruppe unter Berücksichtigung einer Empfehlung des Zulassungsinhabers ausgewählte zuständige nationale Behörde als Referenzbehörde (siehe Abschnitt 3.2).

Zur leichteren Verfahrensplanung sind die Zulassungsinhaber angehalten, die Agentur oder die Koordinierungsgruppe und die vorgeschlagene Referenzbehörde zu benachrichtigen, bevor sie eine Änderung oder eine Zusammenfassung von Änderungen zur Bearbeitung in einem Verfahren zur Arbeitsteilung einreichen.

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

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, ist, wie in den vorstehenden Abschnitten 2.2 und 2.3 beschrieben, in Form eines umfassenden Gesamtpakets einzureichen, in dem sämtliche Änderungen aller Arzneimittel erfasst sind. Dazu gehören ein gemeinsames Anschreiben und ein gemeinsames Antragsformular einschließlich separater unterstützender Unterlagen für jedes betroffene Arzneimittel und (gegebenenfalls) der geänderten Arzneimittelinformationen für jedes betroffene Arzneimittel. Dies ermöglicht der Agentur und den zuständigen nationalen Behörden, das Dossier jeder einzelnen 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 von nicht im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln im Wege der Arbeitsteilung

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 darüber 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. Nachdem die Referenzbehörde den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt hat, leitet sie umgehend 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 Frist von 60 Tagen bzw. eine Beurteilungsfrist von 90 Tagen, wenn die betreffenden Änderungen in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung genannt sind. Dieser Zeitraum kann von der Referenzbehörde je nach Dringlichkeit einer Angelegenheit verkürzt werden, insbesondere aus sicherheitstechnischen Gründen; bei den in Anhang V Teil I genannten Änderungen sowie bei Zusammenfassungen von Änderungen nach Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe c oder Artikel 13d Absatz 2 Buchstabe c der Ände-

rungsverordnung kann dieser Zeitraum allerdings auch auf 90 Tage ausgedehnt werden.

Die Referenzbehörde erstellt entsprechend dem mitgeteilten Zeitplan ein Gutachten und übermittelt das Gutachten den anderen betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme und dem Zulassungsinhaber zur Information. Die betroffenen Mitgliedstaaten übermitteln ihre Stellungnahmen innerhalb der im Zeitplan vorgesehenen Fristen.

Der Referenzmitgliedstaat kann den Zulassungsinhaber innerhalb der Beurteilungsfrist auffordern, ergänzende Informationen vorzulegen. Zusammen mit der Aufforderung zur Vorlage ergänzender Informationen erhält der Zulassungsinhaber einen Zeitplan, dem er entnehmen kann, wann er die verlangten Daten vorlegen muss und um welchen Zeitraum die Beurteilungsfrist gegebenenfalls verlängert wird. Im Allgemeinen erfolgt eine Aussetzung über einen Zeitraum von einem Monat. Wünscht der Zulassungsinhaber eine längere Aussetzung des Verfahrens, sollte er dies beim Referenzmitgliedstaat unter Angabe von Gründen beantragen.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. Die Bewertung der Antworten kann je nach Komplexität und Umfang des vom Zulassungsinhaber verlangten Datenmaterials 30-60 Tage dauern.

Nachdem er die Antwort des Zulassungsinhabers erhalten hat, erstellt der Referenzmitgliedstaat den Entwurf des Gutachtens und übermittelt ihn den betroffenen Mitgliedstaaten zur Stellungnahme und dem Zulassungsinhaber zur Information.

3.3. Ergebnis der im Wege der Arbeitsteilung erfolgten Beurteilung von nicht im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln

Bis zum Ende der Beurteilungsfrist formuliert die Referenzbehörde ihr Gutachten zum Antrag und unterrichtet die betroffenen Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber entsprechend.

Wenn das Gutachten zu einem positiven Ergebnis gelangt ist, sollte dem Gutachten gegebenenfalls die Liste der als nicht genehmigungsfähigen Änderungen beigefügt werden. Änderungen können auch nur bei gewissen betroffenen Produkten als genehmigungsfähig beurteilt werden. Bei einem negativen Ergebnis sollten die jeweiligen Gründe erläutert werden.

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens erkennen die betroffenen Mitgliedstaaten das Gutachten an und unterrichten den Referenzmitgliedstaat, wenn nicht eine 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) festgestellt wird, die einer Anerkennung des Gutachtens des Referenzmitgliedstaats entgegensteht. Der Mitgliedstaat, der innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des Gutachtens des Referenzmitgliedstaats eine entsprechende schwerwiegende Gefahr feststellt, sollte den Referenzmitgliedstaat unterrichten und eine eingehende Begründung seiner Einschätzung vorlegen.

Die Referenzbehörde verweist den Antrag dann an die Koordinierungsgruppe, 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, und unterrichtet den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen Mitgliedstaaten entsprechend. Der Zulassungsinhaber ist nicht berechtigt, eine Befassung zu veranlassen.

Erfolgt eine Verweisung an die Koordinierungsgruppe, wird das Verfahren im Zusammenhang mit dem Beschluss über den Antrag auf Arbeitsteilung bis zum Abschluss des Verweisungsverfahrens ausgesetzt (ggf. einschließlich der Verweisung an den Ausschuss für Humanarzneimittel nach den Artikeln 32 bis 34 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. durch den Ausschuss für Tierarzneimittel nach den Artikeln 36 bis 38 der Richtlinie 2001/82/EG).

Nachdem ein positives Gutachten hinsichtlich der beantragten Änderungen ergangen ist, die sich auf die Fachinformation (Zusammenfassung der Produktmerkmale), die Etikettierung oder die Packungsbeilage auswirken, sollte der Zulassungsinhaber innerhalb von sieben Tagen allen betroffenen Mitgliedstaaten den übersetzten Wortlaut der Arzneimittelinformationen übermitteln.

Innerhalb von 30 Tagen nach Genehmigung des Gutachtens bzw. wenn ein Verweisverfahren ausgelöst wurde, innerhalb von 30 Tagen nach der Mitteilung über das Einvernehmen innerhalb der Koordinierungsgruppe bzw. über den Beschluss der Kommission ändern die betroffenen Mitgliedstaaten die Zulassungen entsprechend, sofern den betroffenen Mitgliedstaaten die erforderlichen Unterlagen für die Änderung der Zulassung übermittelt wurden.

Im Wege der Arbeitsteilung genehmigte geringfügige Änderungen des Typs IB dürfen nach Erhalt des positiven Gutachtens der Referenzbehörde durchgeführt werden.

In einem Verfahren zur Arbeitsteilung genehmigte größere Änderungen des Typs II (einschließlich Änderungen, die Zusammenfassungen geringfügiger Änderungen des Typs IB enthalten) können innerhalb von 30 Tagen nach Eingang eines positiven Gutachtens der Referenzbehörde durchgeführt werden, wenn den betroffenen Mitgliedstaaten die erforderlichen Unterlagen zur Änderung der Zulassung übermittelt wurden. Wenn ein Antrag Gegenstand eines Verweisverfahrens war, dürfen die Änderungen erst dann durchgeführt werden, wenn die Änderungen im Verweisungsverfahren angenommen wurden.

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

3.4. Beurteilung von im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln im Wege der Arbeitsteilung

Nach Erhalt eines Antrags im Wege der Arbeitsteilung, der sich auf mindestens eine im zentralen Verfahren erteilte Zulassung auswirkt, verfährt die Agentur mit dem Antrag wie folgt:

Die Agentur bestätigt den Empfang eines gültigen Antrags auf Arbeitsteilung. Nachdem die Agentur den Empfang eines gültigen Antrags bestätigt hat, leitet sie umgehend 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 bzw. von 90 Tagen, falls es sich um Änderungen handelt, die in Anhang V Teil 2 der Änderungsverordnung aufgeführt sind. Dieser Zeitraum kann von der Referenzbehörde je nach Dringlichkeit einer Angelegenheit ver-

kürzt werden, insbesondere aus sicherheitstechnischen Gründen; bei den in Anhang V Teil I genannten Änderungen sowie bei Zusammenfassungen von Änderungen nach Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe c oder Artikel 13d Absatz 2 Buchstabe c der Änderungsverordnung kann dieser Zeitraum allerdings auch auf 90 Tage ausgedehnt werden.

Innerhalb der Beurteilungsfrist kann der Ausschuss für Humanarzneimittel oder der Ausschuss für Tierarzneimittel zusätzliche Angaben verlangen. Zusammen mit der erstmaligen Aufforderung und mit allen weiteren Aufforderungen zur Nachreichung ergänzender Informationen 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.

Das Verfahren ruht bis zum Erhalt dieser zusätzlichen Informationen. Im Allgemeinen erfolgt eine Aussetzung von bis zu einem Monat. Wenn das Verfahren länger als einen Monat ausgesetzt werden soll, sollte der Zulassungsinhaber einen begründeten Antrag an die Agentur richten, der vom Ausschuss für Humanarzneimittel beziehungsweise vom Ausschuss für Tierarzneimittel zu genehmigen ist.

Für alle weiteren Aufforderungen zur Vorlage ergänzender Informationen wird im Allgemeinen eine weitere Aussetzung des Verfahrens jeweils um bis zu einem Monat gewährt; aus berechtigten Gründen kann die Aussetzung auf höchstens zwei Monate ausgedehnt werden.

Die Beurteilung der Antworten durch den Ausschuss kann je nach Komplexität und Umfang des vom Zulassungsinhaber nachgereichten Datenmaterials 30 bis 60 Tage dauern.

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 im Wege der Arbeitsteilung erfolgten Beurteilung von im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln

Innerhalb der Beurteilungsfrist nimmt die Agentur ein Gutachten zum Antrag einschließlich des Beurteilungsberichts an. Gegebenenfalls unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber und die betroffenen Mitgliedstaaten. Wenn ein Zulassungsinhaber mit dem Gutachten nicht einverstanden ist, kann er um eine Überprüfung des Gutachtens nach dem in Artikel 9 Absatz 2 und in Artikel 34 Absatz 2 der Verordnung (EG) 726/2004 vorgesehenen Verfahren ersuchen.

Wenn die Agentur in ihrem Gutachten zu einem positiven Ergebnis gelangt und die Änderungen die Bedingungen betreffen, unter denen die Kommission die Zulassung erteilt hat, übermittelt die Agentur der Kommission zum einen ihr Gutachten unter Nennung der Gründe für ihre Bewertung und zum anderen die erforderlichen Unterlagen für die Änderung der Zulassung.

Wenn die Agentur der Ansicht ist, dass gewisse Änderungen nicht genehmigt werden können, sollte dem Gutachten die Liste der als nicht genehmigungsfähig betrachteten Änderungen beigefügt werden. Änderungen können auch nur bei gewissen betroffenen Produkten als genehmigungsfähig beurteilt werden.

Nach Eingang eines positiven Gutachtens bei den betroffenen Mitgliedstaaten oder bei der Kommission werden die folgenden Schritte durchgeführt:

- Bei im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder in rein nationalen Verfahren zugelassenen Arzneimitteln müssen die betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 60 Tagen das jeweilige Gutachten genehmigen, die Agentur entsprechend unterrichten und erforderlichenfalls die einzelstaatlichen Zulassungen ändern, wenn die erforderlichen Unterlagen zur Änderung der Zulassungen übermittelt wurden.

Geringfügige Änderungen des Typs IB (mit Ausnahme von Änderungen in Zusammenfassungen mit größeren Änderungen des Typs II) können nach Eingang des positiven Gutachtens der Agentur vorgenommen werden.

Größere Änderungen des Typs II (sowie geringfügige Änderungen des Typs IB, die mit der Änderung des Typs II zusammengefasst wurden) können innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des positiven Gutachtens der Agentur vorgenommen werden, wenn i) den betroffenen Mitgliedstaaten die erforderlichen Unterlagen für die Änderung der Zulassung(en) übermittelt wurden und wenn ii) der jeweilige Antrag nicht Gegenstand eines Verweisverfahrens war.

- Bei Produkten, für die eine Zulassung im zentralisierten Verfahren erteilt wurde, ändert die Kommission in den im Folgenden genannten Fällen erforderlichenfalls innerhalb von zwei Monaten die betreffenden Zulassungen, wenn die erforderlichen Unterlagen zur Änderung der Zulassungen vorgelegt wurden:

- i) Änderungen im Zusammenhang mit der Berücksichtigung einer neuen therapeutischen Indikation oder einer bereits berücksichtigten Indikation;
- ii) Änderungen im Zusammenhang mit der Berücksichtigung einer zusätzlichen Gegenanzeige;
- iii) Dosierungsänderungen;
- iv) Änderungen im Zusammenhang mit der Berücksichtigung einer nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzten Zieltierart oder Änderung einer bestehenden Zieltierart für Tierarzneimittel;
- v) Änderungen im Zusammenhang mit dem Austausch oder der Hinzufügung eines Serotyps, Stamms, Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen für einen Tierimpfstoff;
- vi) Änderungen am Wirkstoff eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen;
- vii) Änderungen der Wartezeit für ein Tierarzneimittel;
- viii) sonstige Änderungen des Typs II in der Absicht, aufgrund erheblicher Bedenken hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit bzw. — bei Tierarzneimitteln — bezüglich der Gesundheit von Tieren oder im Hinblick auf den Umweltschutz Änderungen einer Entscheidung bzw. eines Beschlusses über die Erteilung der Zulassung zu bewirken.

Bei sonstigen Änderungen passt die Kommission die Entscheidung bzw. den Beschluss über die Erteilung der Zulassung spätestens binnen zwölf Monaten an.

Geringfügige Änderungen des Typs IB (mit Ausnahme von Änderungen in Zusammenfassungen mit größeren Änderungen des Typs II) können nach Eingang des positiven Gutachtens der Agentur durchgeführt werden.

Mit Ausnahme von Änderungen, die innerhalb von zwei Monaten der Annahme eines Kommissionsbeschlusses bedürfen, können größere Änderungen des Typs II (sowie geringfügige Änderungen des Typs IB, die mit der Änderung des Typs II zusammengefasst wurden) innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des positiven Gutachtens der Agentur durchgeführt werden, wenn die erforderlichen Unterlagen für die Änderung der Zulassung(en) übermittelt wurden.

4. ANHANG

Der Anhang dieser Leitlinien besteht aus vier Kapiteln über die Einstufung von Änderungen, in denen folgende Punkte behandelt werden: A) administrative Änderungen, B) Änderungen der Qualität, C) Änderungen der Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Pharmakovigilanz und D) spezifische Änderungen der Plasma-Stammdokumentation und Impfantigen-Stammdokumentation.

Ist in diesem Anhang von spezifischen Änderungen die Rede, ist die betreffende Änderung jeweils mit folgender Struktur zu zitieren — X.N.x.n („Änderungscode“):

- X bezeichnet den Großbuchstaben des Kapitels in diesem Anhang, in dem die Änderung vorkommt (z. B. A, B, C oder D);
- N bezeichnet die römische Zahl des Abschnitts innerhalb eines Kapitels, in dem die Änderung genannt wird (z. B. I, II, III usw.);
- x steht für den Buchstaben des Unterabschnitts innerhalb eines Kapitels, in dem die Änderung behandelt wird (z. B. a, b, c usw.);
- n bezeichnet die Nummer, die in diesem Anhang einer spezifischen Änderung zugeteilt wird (z. B. 1, 2, 3 usw.).

Für jedes Kapitel enthält dieser Anhang:

- eine Liste von Änderungen, die gemäß den Begriffsbestimmungen in Artikel 2 der Änderungsverordnung sowie nach den Einstufungen in Anhang II der Änderungsverordnung als geringfügige Änderungen des Typs IA oder als größere Änderungen des Typs II bewertet werden sollten. Ferner wird dort erläutert, bei welchen geringfügigen Änderungen des Typs IA eine unverzügliche Mitteilung gemäß Artikel 8 Absatz 1 der Änderungsverordnung erforderlich ist;
- eine Liste der zu überprüfenden Änderungen, die als geringfügige Änderungen des Typs IB betrachtet werden könnten; nach Artikel 3 der Änderungsverordnung wird diese Kategorie standardmäßig angenommen. Daher soll in diesem Anhang keine erschöpfende Liste für diese Änderungskategorie zusammengestellt werden.

Die Einstufung von Erweiterungen wird in diesem Anhang nicht behandelt, da diese in Anhang I der Änderungsverordnung ausführlich erläutert wird. Alle in Anhang I der Änderungsverordnung genannten Änderungen gelten als Zulassungserweiterungen; sonstige Änderungen können nicht als Zulassungserweiterungen eingestuft werden.

Wenn mindestens eine der in diesem Anhang für geringfügige Änderungen des Typs IA genannten Bedingungen nicht erfüllt ist, kann die betreffende Änderung als Änderung des Typs IB beantragt werden („standardmäßige Betrachtung als Änderung des Typs IB“), sofern die Änderung in diesem Anhang oder in einer Empfehlung nach Artikel 5 der Änderungsverordnung nicht ausdrücklich als größere Änderung des Typs II eingestuft wurde oder wenn der Antragsteller nicht der Ansicht ist, dass die betreffenden Änderungen erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des jeweiligen Arzneimittels haben könnten.

Wenn die zuständige Behörde der Ansicht ist, dass eine als standardmäßige Änderung des Typs IB beantragte Änderung die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des jeweiligen Arzneimittels erheblich beeinträchtigen könnte, kann sie eine Anpassung des Antrags und eine Behandlung der Änderung als Änderung des Typs II verlangen.

In diesem Anhang wird der Begriff „Prüfverfahren“ synonym zum Begriff „Analyseverfahren“ verwendet. Der Begriff „Grenzwerte“ ist synonym zum Begriff der „Annahmekriterien“ zu verstehen. Unter „Spezifikationsparameter“ ist ein Qualitätsattribut zu verstehen, für das ein Prüfverfahren und Grenzwerte festgelegt werden (z. B. ein Assay, die Identität und der Wassergehalt). Wird ein Spezifikationsparameter hinzugefügt oder gestrichen, gilt dies auch für die entsprechenden Prüfmethode und Grenzwerte.

Wenn mehrere geringfügige Änderungen gleichzeitig durchgeführt werden (z. B. an derselben Methode, demselben Prozess oder demselben Material), oder wenn eine umfangreichere Anpassung der qualitätsbezogenen Informationen des maßgeblichen Wirkstoffs oder des Fertigerzeugnisses vorgesehen sind, sollte der Antragsteller bei der Entscheidung über die angemessene Einstufung die Gesamtauswirkungen der betreffenden Änderungen auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels berücksichtigen, und seinen Antrag entsprechend gestalten.

Die für Änderungen des Typs IB und des Typs II einzureichenden unterstützenden Daten hängen von der Art der jeweiligen Änderung ab.

Ist infolge einer Änderung auch eine Überarbeitung der Fachinformation (Zusammenfassung der Produktmerkmale), der Etikettierung oder der Packungsbeilage erforderlich (zusammen „Arzneimittelinformationen“ genannt), so gilt diese Überarbeitung als Teil dieser Änderung. In diesen Fällen sind die aktualisierten Arzneimittelinformationen zusammen mit den entsprechenden Übersetzungen als Teil des Antrags einzureichen. Dem

Referenzmitgliedstaat, der zuständigen nationalen Behörde oder der Agentur sollten Muster oder Kopien vorgelegt werden.

Es besteht keine Notwendigkeit, die zuständigen Behörden über eine angepasste Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats zu informieren, wenn im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ verwiesen wird. Die Antragsteller werden darauf hingewiesen, dass innerhalb von sechs Monaten die Konformität mit der aktualisierten Beschreibung (Analyse) hergestellt werden muss.

Alle inhaltlichen Änderungen an einem Dossier, das einem Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) zugrunde liegt, sind dem Europäischen Direktorat für Arzneimittelqualität (EDQM) vorzulegen. Wird jedoch die Bescheinigung nach der Bewertung dieser Änderungen durch das EDQM überarbeitet, sind alle betroffenen Zulassungen entsprechend zu aktualisieren.

Unter Bezugnahme auf Teil III Absatz 1 von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG sind Änderungen an Plasma-Stammdokumentationen (im Folgenden PMF) und Impfantigen-Stammdokumentationen (VAMF) den in der Änderungsverordnung niedergelegten Bewertungsverfahren zu unterziehen. Daher enthält Kapitel D dieser Leitlinien eine Liste von Änderungen, die für solche PMF oder VAMF spezifisch sind. Nach Überprüfung dieser Änderungen sind alle betroffenen Zulassungen gemäß Kapitel B.V dieser Leitlinien zu aktualisieren. Falls die Dokumentation des Ausgangsmaterials für ein Arzneimittel auf Plasma-basis verwendeten Humanplasmas nicht als PMF eingereicht wird, sind Änderungen an diesem im Zulassungsdossier beschriebenen Ausgangsmaterial ebenfalls nach diesem Anhang zu behandeln.

Wenn nicht anders angegeben, sind in diesem Anhang unter Änderungen an einem Zulassungsdossier eine Hinzufügung, ein Austausch oder eine Streichung zu verstehen. Sind Änderungen an einem Dossier rein redaktioneller Art, brauchen sie im Allgemeinen nicht als eigenständige Änderung eingereicht zu werden, sondern können in einen Teil des Dokuments betreffende Änderung eingehen. In derartigen Fällen sollten die Änderungen im Antragsformular eindeutig als redaktionelle Änderungen gekennzeichnet werden; außerdem ist eine Erklärung darüber vorzulegen, dass sich der Inhalt des betreffenden Teils des Dokuments durch die redaktionellen Änderungen über den Umfang der vorgelegten Änderung hinaus nicht verändert hat. Zu den redaktionellen Änderungen zählen die Streichung veralteter oder redundanter Textelemente, nicht jedoch die Streichung von Spezifikationsparametern oder der Beschreibung von Herstellungsverfahren.

ANHANG

<i>Gegenstand/Geltungsbereich von Änderungen</i>	<i>Änderung</i>	<i>Seite</i>
A. ADMINISTRATIVE ÄNDERUNGEN	1-8	21
B. ÄNDERUNGEN DER QUALITÄT		23
I. Wirkstoff		23
a) Herstellung	1-5	23
b) Kontrolle des Wirkstoffs	1-2	28
c) Behältnisverschlussystem	1-3	30
d) Haltbarkeit	1	33
e) Design Space und Änderungen des Managementprotokolls nach Erteilung der Genehmigung	1-5	34
II. Fertigerzeugnis		35
a) Beschreibung und Zusammensetzung	1-6	35
b) Herstellung	1-5	40
c) Kontrolle von Hilfsstoffen	1-4	47
d) Kontrolle des Fertigerzeugnisses	1-3	50
e) Behältnisverschlussystem	1-7	52
f) Haltbarkeit	1	57
g) Design Space und Änderungen des Managementprotokolls nach Erteilung der Genehmigung	1-5	59
h) Unbedenklichkeit von Fremd-Agenten	1	60
III. CEP/TSE/Monografien	1-2	61
IV. Medizinische Geräte	1-3	64
V. Änderungen einer Zulassung aufgrund anderer Regelungsverfahren		66
a) PMF/VAMF	1-2	66
b) Befassung	1	67
C. ÄNDERUNGEN IN BEZUG AUF UNBEDENKLICHKEIT, WIRKSAMKEIT UND PHARMAKO-VIGILANZ		68
I. Human- und Tierarzneimittel	1-13	68
II. Tierarzneimittel — spezifische Änderungen	1-8	73
D. PMF/VAMF	1-23	74

A. ADMINISTRATIVE ÄNDERUNGEN

A.1 Änderung des Namens und/oder der Anschrift des Zulassungsinhabers	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

1. Der Zulassungsinhaber muss dieselbe juristische Person sein.

Unterlagen

1. Ein offizielles Dokument einer relevanten öffentlichen Einrichtung (z. B. Handelskammer), aus dem der neue Name oder die neue Anschrift hervorgehen
2. Überarbeitete Produktinformation

A.2 Änderung des (Fantasie-)Namens des Arzneimittels	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) für zentral zugelassene Produkte	1	1, 2	IA _{IN}
b) für national zugelassene Produkte		2	IB

Bedingungen

1. Die EMA hat mit positivem Ergebnis abschließend überprüft, ob der neue Name zulässig ist.

Unterlagen

1. Kopie des Schreibens, in dem die EMA den neuen (Fantasie-)Namen akzeptiert
2. Überarbeitete Produktinformation

A.3 Änderung des Wirkstoffnamens oder des Hilfsstoffnamens	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

1. Der Wirkstoff/Hilfsstoff bleibt unverändert.
2. Bei Tierarzneimitteln für Arten, die der Lebensmittelerzeugung dienen, wurde der neue Name vor Durchführung der Änderung in der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs, zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates veröffentlicht.

Unterlagen

1. Nachweis der Akzeptanz durch die WHO oder Kopie der INN-Liste; gegebenenfalls Nachweis der Konformität der Änderung mit dem Europäischen Arzneibuch; bei pflanzlichen Arzneimitteln eine Erklärung, dass der Name dem Leitfaden zur Qualität pflanzlicher Arzneimittel sowie den Leitlinien für die Angabe pflanzlicher Stoffe und pflanzlicher Zubereitungen in (traditionellen) pflanzlichen Arzneimitteln entspricht
2. Überarbeitete Produktinformation

A.4 Änderung des Namens und/oder der Anschrift folgender Personen oder Unternehmen: ein Hersteller (einschließlich des Herstellers, bei dem sich die betreffenden Testeinrichtungen zur Qualitätskontrolle befinden); oder ein ASMF-Inhaber; ein Lieferant des jeweiligen Wirkstoffs bzw. eines zur Herstellung des Wirkstoffs verwendeten Ausgangsmaterials, Reagens oder Zwischenprodukts (soweit im technischen Dossier genannt), wenn das genehmigte Dossier kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch enthält; ein Hersteller eines neuen Hilfsstoffs (soweit im technischen Dossier genannt)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2, 3	IA

Bedingungen

1. Der Herstellungsstandort und die einzelnen Herstellungsschritte bleiben unverändert.

Unterlagen

1. Ein offizielles Dokument einer relevanten öffentlichen Einrichtung (z. B. Handelskammer), aus dem der neue Name und/oder die neue Anschrift hervorgehen
2. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
3. Bei einer Änderung des Namens des Inhabers der Wirkstoff-Stammdokumentation ein aktualisiertes Autorisierungsschreiben („letter of access“)

A.5 Änderung des Namens und/oder der Anschrift eines Herstellers/Importeurs des Fertigerzeugnisses (einschließlich der Chargenfreigabe- oder Qualitätskontrollstandorte)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Zu den Maßnahmen, für die der Hersteller/Importeur verantwortlich ist, zählen auch Chargenfreigaben.	1	1, 2	IA _{IN}
b) Chargenfreigaben zählen nicht zu den Maßnahmen, für die der Hersteller/Importeur verantwortlich ist.	1	1, 2	IA

Bedingungen

1. Die Identität des Produktionsstandorts, dessen Name und/oder Anschrift geändert werden, sowie sämtliche Produktionstätigkeiten müssen gleich bleiben.

Unterlagen

1. Eine Kopie der geänderten Zulassung (soweit vorhanden) oder ein offizielles Dokument einer relevanten öffentlichen Einrichtung (z. B. einer Handelskammer oder — falls nicht vorhanden — einer Regulierungsbehörde), aus dem der neue Name und/oder die neue Anschrift hervorgehen
2. Gegebenenfalls Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der überarbeiteten Arzneimittelinformationen

A.6 Änderung des ATC-Codes/ATC Vet-Codes	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA

Bedingungen

1. Änderung nach Zuteilung oder Änderung des ATC-Codes durch die WHO/ATC-Vet-Codes

Unterlagen

1. Nachweis der Akzeptanz (durch die WHO) oder Kopie der ATC(-Vet)-Code-Liste
2. Überarbeitete Produktinformation

A.7 Streichung von Herstellungsstandorten (auch für einen Wirkstoff, Zwischenstoff oder ein Fertigerzeugnis), eines Verpackungsstandorts, eines für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers, eines Standorts für die Chargenkontrolle oder eines Lieferanten eines Ausgangsstoffs, Reagens oder Hilfsstoffs (sofern im Dossier erwähnt) (*)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1, 2	1, 2	IA

Bedingungen

1. Es sollte mindestens ein bereits zugelassener Standort/Hersteller übrig bleiben, der die gleichen Aufgaben wie der/die von der Streichung betroffenen Standorte/Hersteller wahrnimmt. Gegebenenfalls verbleibt mindestens ein für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller in der EU bzw. im EWR, der die Produktprüfungen für die Zwecke der Chargenfreigabe in der EU bzw. im EWR bestätigen kann.
2. Die Streichung sollte nicht auf kritische Mängel bei der Herstellung zurückzuführen sein.

Unterlagen

1. Im Antragsformular für die Änderung sind der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller gemäß Abschnitt 2.5 des Formulars für Zulassungsanträge deutlich voneinander zu unterscheiden.
2. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation.

(*) *Anmerkung:* Wenn die Behörden mitgeteilt haben, dass sie eine Inspektion beabsichtigen, wird die Streichung des betreffenden Standorts umgehend bekannt gegeben.

A.8 Änderung des Datum für das Audit zur Prüfung der Übereinstimmung der Verfahren des jeweiligen Wirkstoffherstellers mit der GMP (*)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			IA

Unterlagen

1. Schriftliche Bestätigung des Herstellers des jeweiligen Fertigerzeugnisses, dass die Einhaltung der Grundsätze und der Leitlinien einer guten Herstellungspraxis beim Hersteller des betreffenden Wirkstoffs geprüft wurde

(*) *Anmerkung:* Diese Änderung kommt dann nicht zum Tragen, wenn die betreffenden Informationen anderweitig an die Behörden übermittelt wurden (z. B. über die sogenannte „Erklärung einer sachkundigen Person“).

B. ÄNDERUNGEN DER QUALITÄT**B.I WIRKSTOFF****B.I.a) Herstellung**

B.I.a.1 Änderung in der Herstellung eines Ausgangsstoffs/ Reagens/Zwischenstoffs, der zur Herstellung des Wirkstoffs verwendet wird, oder Änderung beim Hersteller (ggf. auch bei Qualitätskontrollstandorten) des Wirkstoffs, bei dem das genehmigte Dossier kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) enthält	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Der vorgeschlagene Hersteller gehört zum gleichen Pharmakonzern wie der derzeit zugelassene Hersteller.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA _{IN}
b) Einführung eines Herstellers des Wirkstoffs, für den es ein ASMF gibt			II
c) Der vorgeschlagene Hersteller verwendet einen erheblich andersartigen Syntheseweg oder verfügt über deutlich andere Herstellungsbedingungen, die wichtige Qualitätsmerkmale des Wirkstoffs verändern könnten, wie z. B. das qualitative und/oder quantitative Verunreinigungsprofil (das einer Qualifizierung bedarf) oder physikalisch-chemische Eigenschaften mit Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit.			II
d) Einführung eines neuen Herstellers bei Material, für das eine Bewertung der Virussicherheit und/oder des TSE-Risikos erforderlich ist			II

e) Die Änderung bezieht sich auf einen biologischen Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff, der bei der Herstellung eines biologischen/immunologischen Arzneimittels Verwendung findet.			II
f) Änderungen an den Prüfverfahren für die Qualitätskontrolle des Wirkstoffs — Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem die Chargenkontrolle bzw. die Prüfung stattfindet	2, 4	1, 5	IA
g) Einführung eines neuen Herstellers des betreffenden Wirkstoffs, für den es kein ASMF gibt, und die eine Anpassung des Abschnitts über den Wirkstoff im jeweiligen Dossier in erheblichem Umfang erfordert			II
h) Aufnahme einer alternativen Standorts zur Sterilisation des Wirkstoffs nach einer Methode des Europäischen Arzneibuch.		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Einführung eines neuen Standorts zur Mikroionisierung	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Änderungen der Regelungen für Qualitätskontrollen bei einem biologischen Wirkstoff: Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem die Chargenkontrolle bzw. die Prüfung u. a. unter Anwendung einer biologischen/immunologischen/ immunochemischen Methode stattfindet			II
k) Ein neuer Standort zur Lagerung der Stammzellbank und/oder der Arbeitszellbänke		1, 5	IB

Bedingungen

- Bei Ausgangsstoffen und Reagenzien sind die Spezifikationen (einschließlich prozessbegleitender Kontrollen, Analysemethoden für alle Materialien) mit den bereits genehmigten identisch. Bei Zwischenstoffen und Wirkstoffen sind die Spezifikationen (einschließlich prozessbegleitender Kontrollen, Analysemethoden für alle Materialien), die Zubereitungsmethode (einschließlich Chargengröße) und der detaillierte Syntheseweg mit den bereits genehmigten identisch.
- Der Wirkstoff ist weder ein biologischer/immunologischer Stoff noch steril.
- Wird in dem Verfahren Material menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, bezieht der Hersteller dieses nicht von einem neuen Lieferanten, bei dem die Virussicherheit oder die Einhaltung der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ zu überprüfen ist.
- Die Übertragung der Methode vom alten auf den neuen Standort wurde erfolgreich abgeschlossen.
- Die Partikelgrößenspezifikation des Werkstoffs und die entsprechende Analysemethode bleiben identisch.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dokuments (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
- Eine Erklärung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, dass die Qualitätskontrollverfahren für den Syntheseweg (oder bei pflanzlichen Arzneimitteln ggf. die Zubereitungsmethode, die geografische Quelle, die Produktion pflanzlicher Arzneimittel und der Herstellungsweg) sowie die Spezifikationen des Wirkstoffs und ggf. des Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenstoffs im Herstellungsverfahren des Wirkstoffs mit den bereits genehmigten Verfahren und Spezifikationen identisch sind
- Entweder ein TSE-Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch für alle neuen Materialquellen oder ggf. Belege dafür, dass die betreffende Quelle des TSE-Risikomaterials zuvor von der zuständigen Behörde bewertet wurde und als der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ entsprechend eingestuft wurde. In diesem Zusammenhang sind folgende Angaben erforderlich: Name des Herstellers, Arten und Gewebe, aus denen/dem das Material gewonnen wurde, Ursprungsland der Spendertiere, Verwendung und bisherige Akzeptanz. Beim zentralisierten Verfahren sind diese Angaben in eine aktualisierte TSE-Tabelle A (und ggf. auch B) einzustellen.

4. Daten zur Chargenanalyse (in Form einer Vergleichstabelle) für mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmaßstab) des Wirkstoffs jeweils vom derzeitigen und vom vorgeschlagenen Hersteller bzw. Herstellungsstandort
5. Im Antragsformular für die Änderung sind der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller (jeweils wie in Abschnitt 2.5 des Formulars für Zulassungsanträge genannt) deutlich voneinander zu unterscheiden.
6. Eine Erklärung der sachkundigen Person jedes im Antrag aufgeführten Zulassungsinhabers, bei dem der Wirkstoff als Ausgangsstoff verwendet wird, sowie eine Erklärung der sachkundigen Person jedes im Antrag als für die Chargenfreigabe verantwortlich genannten Zulassungsinhabers. In diesen Erklärungen sollte bestätigt werden, dass die im Antrag genannten Wirkstoffhersteller die detaillierten Leitlinien zur guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe befolgen. Unter gewissen Umständen kann eine einzige Erklärung ausreichen (siehe Anmerkung unter der Änderung Nr. B.II.b.1).
7. Ggf. eine Zusage des Wirkstoffherstellers, den Zulassungsinhaber über alle Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Spezifikationen und der Prüfverfahren für den Wirkstoff zu informieren
8. Nachweis, dass der vorgeschlagene Herstellungsstandort für die Darreichungsform oder das betreffende Arzneimittel oder das Herstellungsverfahren zugelassen ist:

für einen Herstellungsstandort innerhalb der EU/des EWR — eine Kopie der derzeitigen Herstellungsgenehmigung; ein Hinweis auf die Datenbank EudraGMP ist hinreichend;

für einen Herstellungsstandort außerhalb der EU/des EWR, für den zwischen dem betreffenden Land und der EU ein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) der Guten Herstellungspraxis (GMP) besteht — eine in den letzten drei Jahren von der maßgeblichen zuständigen Behörde ausgestellte GMP-Bescheinigung;

für einen Herstellungsstandort außerhalb der EU/des EWR, für den kein derartiges Abkommen über die gegenseitige Anerkennung besteht — eine in den letzten drei Jahren von einem Kontrolldienst eines EU-/EWR-Mitgliedstaats ausgestellte GMP-Bescheinigung; ein Hinweis auf die Datenbank EudraGMP ist hinreichend.

B.Ia.2 Änderungen im Herstellungsverfahren des Wirkstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Änderungen am Herstellungsverfahren des Wirkstoffs	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Wesentliche Änderungen am Herstellungsverfahren des Wirkstoffs, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnten			II
c) Die Änderung betrifft einen biologischen/immunologischen Stoff oder die Verwendung eines anderen chemisch gewonnenen Stoffs zur Herstellung eines biologischen/immunologischen Stoffs, der eine signifikante Auswirkung auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnte und nicht in Zusammenhang mit einem Protokoll steht.			II
d) Die Änderung betrifft bei einem pflanzlichen Arzneimittel eines der folgenden Elemente: geografische Quelle, Herstellungsweg oder Produktion.			II
e) Geringfügige Änderung am eingeschränkt zugänglichen Teil einer Wirkstoff-Stammdokumentation		1, 2, 3, 4	IB

Bedingungen

1. Keine nachteilige Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften.
2. Der Syntheseweg bleibt unverändert, d. h., die Zwischenstoffe bleiben unverändert, und es werden im Verfahren keine neuen Reagenzien, Katalysatoren oder Lösemittel eingesetzt. Bei pflanzlichen Arzneimitteln bleiben der geografische Ursprung, die Produktion des pflanzlichen Stoffs und der Herstellungsweg unverändert.

3. Die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenstoffe bleiben unverändert.
4. Die Änderung wird ggf. im frei zugänglichen Teil („für Antragsteller“) einer Wirkstoff-Stammdokumentation ausführlich beschrieben.
5. Der Wirkstoff ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
6. Die Änderung bezieht sich nicht auf den geografischen Ursprung, den Herstellungsweg oder die Produktion eines pflanzlichen Arzneimittels.
7. Die Änderung bezieht sich nicht auf den eingeschränkt zugänglichen Teil einer Wirkstoff-Stammdokumentation.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der genehmigten Wirkstoff-Stammdatei, mit einem direkten Vergleich des derzeitigen und des neuen Verfahrens
2. Daten zur Chargenanalyse (in Form einer Vergleichstabelle) für mindestens zwei Chargen (Mindestpilotmaßstab), die nach dem derzeit zugelassenen und nach dem vorgeschlagenen Verfahren hergestellt wurden
3. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs
4. Eine Erklärung des Zulassungsinhabers oder ggf. des ASMF-Inhabers, dass keine Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften stattfindet, dass sich der Syntheseweg nicht ändert und dass die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenstoffe unverändert bleiben

Anmerkung: zu B.I.a.2.b: Bei chemischen Wirkstoffen bezieht sich dies auf wesentliche Änderungen des Synthesewegs oder der Herstellungsbedingungen, die wichtige Qualitätsmerkmale des Wirkstoffs verändern könnten, wie z. B. das qualitative und/oder quantitative Verunreinigungsprofil, für das eine Qualifikation erforderlich ist, oder die physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit.

B.I.a.3 Änderung der Chargengröße (auch von Chargengrößenspannen) bei zur Wirkstoffherstellung verwendeten Wirkstoffen oder Zwischenstoffen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Erhöhung der Chargengröße auf höchstens das Zehnfache der ursprünglich zugelassenen Chargengröße	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Downscaling um höchstens das Zehnfache.	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen/ immunologischen Wirkstoffs.			II
d) Erhöhung der Chargengröße auf mehr als das Zehnfache der ursprünglich zugelassenen Chargengröße		1, 2, 3, 4	IB
e) Der Maßstab für einen biologischen/ immunologischen Wirkstoff wird ohne Änderung des Verfahrens (z. B. Verdoppelung der Produktionslinien) vergrößert oder verkleinert.		1, 2, 3, 4	IB

Bedingungen

1. Alle Änderungen an den Herstellungsmethoden werden nur aufgrund einer Vergrößerung oder Verkleinerung des Produktionsmaßstabs erforderlich, beispielsweise der Einsatz von Maschinen anderer Größe.
2. Für die vorgeschlagene Chargengröße sollten Prüfergebnisse von mindestens zwei den Spezifikationen entsprechenden Chargen vorliegen.
3. Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.
4. Die Änderung beeinträchtigt nicht die Wiederholbarkeit des Prozesses.
5. Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen sein.

6. Die Spezifikationen des Wirkstoffs/der Zwischenstoffe bleiben unverändert.
7. Der Wirkstoff ist nicht steril.
8. Die Chargengröße liegt im Bereich des Zehnfachen der Chargengröße, die bei Erteilung der Zulassung bzw. nach einer später durchgeführten und nicht als Änderung des Typs IA vereinbarten Änderung vorgesehen war.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Die Chargennummer der getesteten Chargen, die die vorgeschlagene Chargengröße habe.
3. Daten zur Chargenanalyse (in Form einer Vergleichstabelle) für mindestens eine Produktionscharge des Wirkstoffs bzw. Zwischenstoffs, die sowohl in der derzeit zugelassenen als auch in der vorgeschlagenen Größe hergestellt wurde. Auf Anforderung sind Chargendaten für die beiden nächsten vollständigen Produktionschargen vorzulegen; außerdem muss der Zulassungsinhaber ggf. melden, dass die Chargendaten den Spezifikationen nicht entsprechen. (In diesem Fall muss er einen Vorschlag für Abhilfemaßnahmen vorlegen.)
4. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs (sowie ggf. des Zwischenstoffs).
5. Eine Erklärung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, dass die Änderungen an den Herstellungsmethoden allein durch ein Scale-up oder Downscaling bedingt sind, z. B. durch den Einsatz von Maschinen anderer Größe, dass die Änderung die Wiederholbarkeit des Prozesses nicht beeinträchtigt, dass sie nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen ist und dass die Spezifikationen des Wirkstoffs bzw. der Zwischenstoffe unverändert bleiben

B.I.a.4 Änderung an prozessbegleitenden Prüfungen oder Grenzwerten, die bei der Herstellung des Wirkstoffs durchgeführt werden bzw. gelten	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von prozessbegleitenden Grenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung einer neuen prozessbegleitenden Prüfung nebst Grenzwerten	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Streichung einer nicht signifikanten prozessbegleitenden Prüfung	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Anhebung der genehmigten Grenzwerte für prozessbegleitende Prüfungen mit potenziell spürbaren Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs			II
e) Streichung einer prozessbegleitenden Prüfung mit potenziell spürbaren Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs			II
f) Hinzufügung oder Austausch einer prozessbegleitenden Prüfung als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
2. Die Änderung steht nicht mit unerwarteten Ereignissen im Verlauf der Herstellung in Zusammenhang (z. B. mit einer neuen unqualifizierten Verunreinigung oder mit einer Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung).
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

6. Die neue Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff vorsieht (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch.)
7. Der Spezifikationsparameter wirkt sich nicht auf einen der kritischen Parameter aus (z. B. auf einen Assay, Verunreinigungen (soweit nicht ein bestimmtes Lösemittel bei der Wirkstoffherstellung ausdrücklich nicht verwendet wird), kritische physikalische Merkmale wie etwa Partikelgröße, Schütt- oder Stampfdichte und Wassergehalt sowie Identitätsprüfungen und jegliche Aufforderungen zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen prozessbegleitenden Prüfungen
3. Einzelheiten zu allen neuen nicht im Arzneibuch aufgeführten Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen des Wirkstoffs für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet)
5. Begründung/Risikobewertung seitens des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass die prozessbegleitenden Prüfungen nicht signifikant sind bzw. dass die prozessbegleitenden Prüfungen veraltet sind
6. Begründung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers der neuen prozessbegleitenden Prüfung nebst Grenzwerten

B.I.a.5 Änderungen am Wirkstoff eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Austausch des Stamms/der Stämme bei einem saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoff für den Menschen			II

B.I.b) Kontrolle des Wirkstoffs

B.I.b.1 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte eines Wirkstoffs oder eines für die Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs/Zwischenstoffs/Reagens	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung der Spezifikationsgrenzwerte für Arzneimittel, bei denen eine amtliche Chargenfreigabe erfolgt.	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Streichung eines Spezifikationsparameters, der erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigerzeugnisses haben könnte			II
f) Änderung außerhalb der für den Wirkstoff genehmigten Spanne von Spezifikationsgrenzwerten			II

g) Lockerung der genehmigten Spezifikationsgrenzwerte für Ausgangsstoffe/Zwischenstoffe, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigerzeugnisses haben könnten			II
h) Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Stoffe) eines Spezifikationsparameters einschließlich der entsprechenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Wenn das Europäische Arzneibuch oder das Arzneibuch eines Mitgliedstaats für einen Wirkstoff keine Monografie enthält, eine Umstellung der Spezifikation von einem internen Arzneibuch auf ein nicht amtliches Arzneibuch oder ein Arzneibuch eines Drittlands		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
2. Die Änderung steht nicht mit unerwarteten Ereignissen im Verlauf der Herstellung in Zusammenhang (z. B. mit einer neuen unqualifizierten Verunreinigung oder mit einer Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung).
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethode betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff vorsieht. (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch.)
7. Die Änderung betrifft bei keinem Material eine genotoxische Verunreinigung. Wenn sich die Änderung auf den endgültigen Wirkstoff auswirkt, sollten jegliche weitere Kontrollen auf Verunreinigungen im Einklang mit dem Europäischen Arzneibuch oder mit dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats stehen. Diese Bestimmung gilt nicht für Lösemittelrückstände; diese dürfen die ICH-/VICH-Grenzwerte nicht überschreiten.
8. Der Spezifikationsparameter wirkt sich nicht auf einen der kritischen Parameter aus (z. B. einen Assay, Verunreinigungen (soweit nicht ein bestimmtes Lösemittel bei der Wirkstoffherstellung ausdrücklich nicht verwendet wird), kritische physikalische Merkmale wie etwa Partikelgröße, Schütt- oder Stampfdichte und Wassergehalt sowie Identitätsprüfungen und jegliche Aufforderungen zum Übergehen von Prüfungen).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen des Wirkstoffs für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet)
5. Ggf. vergleichende Daten zur Auflösungskurve des Fertigerzeugnisses zu mindestens einer Pilotcharge mit dem Wirkstoff, der den derzeitigen und vorgeschlagenen Spezifikationen entspricht. Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus
6. Begründung/Risikobewertung seitens des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass der prozessbegleitende Parameter nicht signifikant ist bzw. dass der prozessbegleitende Parameter veraltet ist
7. Begründung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

B.I.b.2 Änderung des Prüfverfahrens für einen Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff, der/das zur Herstellung des Wirkstoffs verwendet wird	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Streichung eines Prüfverfahrens für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff, wenn bereits ein alternatives Prüfverfahren zugelassen ist	7	1	IA
c) Andere Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung) für ein Reagens, die keine erheblichen Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Erhebliche Änderung oder Austausch einer biologischen/immunologischen/immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff vorsieht			II
e) Andere Änderungen eines Prüfverfahrens (einschließlich Austausch oder Hinzufügung) für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff/Zwischenstoff		1, 2	IB

Bedingungen

- Gemäß den einschlägigen Leitlinien wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt; diese Studien belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
- Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen festgestellt.
- Die Analysemethode sollte unverändert bleiben (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).
- Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff vorsieht. (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch.)
- Neue Prüfmethode betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
- Der Wirkstoff ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
- Ein alternatives Prüfverfahren ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung zum Typ IA/IA(IN) hinzugefügt.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung der Analysemethodik, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen
- Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die derzeitige und die vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind; diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens

B.I.c) Behältnisverschlussystem

B.I.c.1 Änderung der Primärverpackung des Wirkstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

b) Qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung für sterile und nicht gefrorene biologische/immunologische Wirkstoffe			II
c) Flüssige Wirkstoffe (nicht steril)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Bedingungen

- Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig sein.
- Relevante Haltbarkeitsstudien sind unter ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen, relevante Haltbarkeitsparameter sind in mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet worden, und dem Antragsteller liegen zum Zeitpunkt der Durchführung zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vor. Ist die vorgeschlagene Verpackung widerstandsfähiger als die bestehende Verpackung, müssen die Haltbarkeitsdaten für drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschließen, und die Daten sind unverzüglich der zuständigen Behörde vorzulegen, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer/des Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
- Sterile, flüssige und biologische/immunologische Wirkstoffe sind ausgenommen.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
- Angemessene Daten über die neue Verpackung (z. B. Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit beispielsweise für O₂, CO₂, Feuchtigkeit) einschließlich einer Bestätigung, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den EU-Rechtsvorschriften über Kunststoffe und Gegenstände entspricht, die in Kontakt mit Lebensmitteln kommen
- Ggf. ist ein Nachweis dafür zu erbringen, dass es zu keiner Wechselwirkung zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial kommt (also z. B. zu keiner Migration von Bestandteilen des vorgeschlagenen Materials in den Inhalt und zu keinem Verlust von Bestandteilen des Arzneimittels an die Verpackung); ferner ist zu bestätigen, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den EU-Rechtsvorschriften über Kunststoffe und Gegenstände entspricht, die in Kontakt mit Lebensmitteln kommen.
- Eine Erklärung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), sowie ggf., dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorliegen und dass das vorliegende Datenmaterial nicht auf ein Problem hindeutet; ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
- Die Ergebnisse der nach ICH-/VICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab durchgeführten Haltbarkeitsstudien zu den relevanten Haltbarkeitsparametern sowie eine Versicherung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
- Ggf. Vergleich der Spezifikationen der derzeitigen und der vorgeschlagenen Primärverpackung

B.I.c.2 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte für die Primärverpackung des Wirkstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters infolge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen, soweit sie nicht vorab beurteilt und als Teil einer Folgemaßnahme vereinbart wurde.
2. Die Änderung geht nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung des Verpackungsmaterials oder der Lagerung des Wirkstoffs zurück.
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse für zwei Chargen der Primärverpackung für alle Spezifikationsparameter
5. Begründung/Risikobewertung seitens des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass der prozessbegleitende Parameter nicht signifikant ist bzw. dass der prozessbegleitende Parameter veraltet ist
6. Begründung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

B.I.c.3 Änderung des Prüfverfahrens für die Primärverpackung des Wirkstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens	1, 2, 3,	1, 2	IA
b) Andere Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Streichung eines Prüfverfahrens, wenn bereits ein alternatives Prüfverfahren zugelassen ist	5	1	IA

Bedingungen

1. Gemäß den einschlägigen Leitlinien wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt; diese Studien belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
2. Die Analysemethode sollte unverändert bleiben (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).
3. Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
4. Der Wirkstoff/das Fertigerzeugnis ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
5. Für den Spezifikationsparameter ist noch ein Prüfverfahren registriert, und dieses Verfahren wurde nicht über eine Mitteilung des Typs IA/IA(IN) hinzugefügt.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung der Analyse-methode und einer Zusammenfassung der Validierungsdaten
2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die derzeitige und die vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind; diese Anforderung gilt nicht bei Hin-zufügung eines neuen Prüfverfahrens.

B.I.d) *Haltbarkeit*

B.I.d.1 Änderung des Zeitraums für Wiederholungsprüfungen/Lagerungszeitraums oder eine Änderung der Bedingungen für die Lagerung des Wirkstoffs in Fällen, in denen das genehmigte Dossier kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch für den Zeitraum für Wiederholungsprüfungen enthält	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Zeitraum für Wiederholungsprüfungen/Lagerungszeitraum			
1. Verkürzung	1	1, 2, 3	IA
2. Verlängerung des Zeitraums für Wiederholungsprüfungen aufgrund einer Extrapolation von Haltbarkeitsdaten, die nicht den ICH-/VICH-Leitlinien entsprechen (*)			II
3. Verlängerung des Lagerungszeitraums eines biologischen/immunologischen Wirkstoffs, die keinem genehmigten Haltbarkeitsprotokoll entspricht			II
4. Verlängerung oder Einführung eines Zeitraums für Wiederholungsprüfungen bzw. eines Lagerungszeitraums aufgrund von Echtzeitdaten		1, 2, 3	IB
b) Lagerungsbedingungen			
1. Übergang zu restriktiveren Bedingungen für die Lagerung des Wirkstoffs	1	1, 2, 3	IA
2. Änderungen der Lagerungsbedingungen biologischer/immunologischer Wirkstoffe, wenn die Haltbarkeitsstudien nicht nach dem derzeit genehmigten Haltbarkeitsprotokoll durchgeführt wurden			II
3. Änderung der Lagerungsbedingungen des Wirkstoffs		1, 2, 3	IB
c) Änderungen eines genehmigten Haltbarkeitsprotokolls	1, 2	1, 4	IA

Bedingungen

1. Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen sein.
2. Die Änderungen gehen nicht mit einer Ausweitung der Akzeptanzkriterien der geprüften Parameter, einer Streichung von Haltbarkeitsparametern oder einer Reduzierung der Häufigkeit der Prüfungen einher.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“); die betreffenden Angaben müssen die

Ergebnisse angemessener Echtzeit-Haltbarkeitsstudien enthalten, die gemäß den einschlägigen Haltbarkeitsleitlinien an mindestens zwei (bzw. bei biologischen Arzneimitteln an mindestens drei) Chargen im Pilot- oder Produktionsmaßstab des Wirkstoffs im zugelassenen Verpackungsmaterial und über den erforderlichen Zeitraum für Wiederholungsprüfungen oder unter den erforderlichen Lagerungsbedingungen durchgeführt wurden.

2. Bestätigung, dass die Haltbarkeitsstudien nach dem derzeit genehmigten Protokoll durchgeführt worden sind; aus den Studien muss hervorgehen, dass die vereinbarten relevanten Spezifikationen noch immer eingehalten werden
3. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs
4. Begründung der vorgeschlagenen Änderungen

(*) Anmerkung: Der Zeitraum für Wiederholungsprüfungen gilt nicht für biologische/immunologische Wirkstoffe.

B.1.e) Design Space und Änderungen des Managementprotokolls nach Erteilung der Genehmigung

B.I.e.1 Einführung eines neuen Design Space für den Wirkstoff oder Erweiterung eines genehmigten Design Space mit Auswirkungen auf folgende Parameter:	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) einen Einzelschritt in der Herstellung des Wirkstoffs einschließlich der daraus resultierenden prozessbegleitenden Kontrollen und/oder Prüfverfahren		1, 2, 3	II
b) Prüfverfahren für Ausgangsstoffe/Reagenzien/Zwischenstoffe und/oder den Wirkstoff		1, 2, 3	II

Unterlagen

1. Der Design Space wurde nach den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Leitlinien entwickelt. Die Ergebnisse von Studien über Produkt, Verfahren und analytische Entwicklung belegen ggf., dass ein systematisches mechanistisches Verständnis von Materialeigenschaften und Prozessparametern für die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs erreicht worden ist. (So ist z. B. die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Parametern zu untersuchen, die den Design Space ausmachen, einschließlich einer Risikobewertung und ggf. multivariater Studien.)
2. Beschreibung des Design Space in Form einer Tabelle mit den Variablen (ggf. Materialeigenschaften und Prozessparameter) und ihren vorgeschlagenen Spannen
3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)

B.I.e.2 Einführung eines den Wirkstoff betreffenden Veränderungsmanagementprotokolls, das nach der Zulassung erstellt wurde	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2, 3	II

Unterlagen

1. Detaillierte Beschreibung der vorgeschlagenen Änderung
2. Den Wirkstoff betreffendes Veränderungsmanagementprotokoll
3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)

B.I.e.3 Streichung eines den Wirkstoff betreffenden genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

1. Die Streichung des den Wirkstoff betreffenden genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls ist nicht auf unerwartete Ereignisse oder auf außerhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse während der Durchführung der im Protokoll beschriebenen Änderungen zurückzuführen und hat keine Auswirkungen auf die bereits genehmigten Informationen im Dossier.

Unterlagen

1. Begründung der vorgeschlagenen Streichung
2. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)

B.I.e.4 Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Größere Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls			II
b) Geringere Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls, die sich nicht auf die im Protokoll beschriebene Strategie auswirken		1	IB

Unterlagen

1. Die Erklärung, dass alle Änderungen innerhalb der derzeit zugelassenen Grenzwerte zu erfolgen haben; ferner die Erklärung, dass für biologische/immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist

B.I.e.5 Durchführung vorgesehener Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Für die Vornahme der Änderung sind keine weiteren unterstützenden Daten erforderlich.	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Für die Vornahme der Änderung sind weitere unterstützende Daten erforderlich.		1, 2, 3, 4	IB
c) Vornahme einer Änderung an einem biologischen/immunologischen Arzneimittel		1, 2, 3, 4, 5	IB

Bedingungen

1. Die vorgeschlagene Änderung wurde uneingeschränkt gemäß dem genehmigten Veränderungsmanagementprotokoll vorgenommen.

Unterlagen

1. Verweis auf das genehmigte Veränderungsmanagementprotokoll
2. Erklärung, dass die Änderung nach dem genehmigten Veränderungsmanagement erfolgt ist und dass die Studienergebnisse die Akzeptanzkriterien des Protokolls erfüllen; ferner die Erklärung, dass für biologische/immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist
3. Ergebnisse der gemäß dem genehmigten Veränderungsmanagementprotokoll durchgeführten Studien
4. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
5. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs

B.II. FERTIGERZEUGNIS**B.II a) Beschreibung und Zusammensetzung**

B.II.a.1 Änderung oder Hinzufügung von Aufdrucken, Prägungen oder anderen Kennzeichnungen einschließlich Austausch oder Hinzufügung von Druckfarben für die Kennzeichnung des Arzneimittels	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderungen von Aufdrucken, Prägungen oder anderen Kennzeichnungen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}

b) Änderungen von Bruchkerben zur Unterteilung in gleiche Dosen		1, 2, 3	IB
--	--	----------------	-----------

Bedingungen

1. Die Spezifikationen für die Freigabe des Fertigerzeugnisses und die Haltbarkeit bleiben unverändert (abgesehen von der Aufmachung).
2. Alle Druckfarben müssen den einschlägigen Rechtsvorschriften über Arzneimittel entsprechen.
3. Die Bruchkerben dienen nicht der Unterteilung in gleiche Dosen.
4. Produktkennzeichnungen zur Bezeichnung unterschiedlicher Stärken sollten grundsätzlich nicht vollständig entfernt werden.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer detaillierten Zeichnung oder schriftlichen Beschreibung der derzeitigen und neuen Aufmachung sowie ggf. einer überarbeiteten Produktinformation
2. Ggf. Muster des Fertigerzeugnisses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten)
3. Ergebnisse der entsprechenden Prüfungen nach dem Europäischen Arzneibuch, die die Gleichwertigkeit der Merkmale/korrekte Dosierung belegen

B.II.a.2 Änderung der Form oder der Abmessungen der Darreichungsform	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Pessare mit sofortiger Wirkstofffreisetzung	1, 2, 3, 4	1, 4	IA_{IN}
b) Magensaftresistente Darreichungsformen mit veränderter oder retardierter Wirkstofffreisetzung und Tabletten mit Bruchkerben, die in gleiche Dosen unterteilt werden sollen		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Aufnahme eines neuen Kits für eine radioaktive Arzneimittelzubereitung mit veränderter Füllmenge			II

Bedingungen

1. Ggf. ist die Auflösungskurve des neu formulierten Erzeugnisses mit der des alten Erzeugnisses vergleichbar. Bei pflanzlichen Arzneimitteln, bei denen das Auflösungsverhalten unter Umständen nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Erzeugnisses der des alten Erzeugnisses vergleichbar.
2. Die Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit des Erzeugnisses sind unverändert (abgesehen von den Abmessungen).
3. Die qualitative oder quantitative Zusammensetzung und die Durchschnittsmasse bleiben unverändert.
4. Die Änderung bezieht sich nicht auf eine Tablette mit Bruchkerben, die in gleiche Dosen unterteilt werden soll.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer detaillierten zeichnerischen Darstellung der derzeitigen und der vorgeschlagenen Situation sowie ggf. eine überarbeitete Produktinformation
2. Vergleichende Zerfallsdaten zu jeweils mindestens einer Pilotcharge mit den derzeitigen und den vorgeschlagenen Abmessungen (keine signifikanten Unterschiede bezüglich Vergleichbarkeit, siehe die einschlägigen Leitfäden zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)); bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
3. Begründung für die ausbleibende Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfaden zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)

4. Ggf. Muster des Fertigerzeugnisses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten).
5. Ergebnisse der entsprechenden Prüfungen nach dem Europäischen Arzneibuch, die die Gleichwertigkeit der Merkmale bzw. die korrekte Dosierung belegen

Anmerkung: Bei B.II.a.2.c) werden die Antragsteller darauf hingewiesen, dass bei allen Änderungen der „Stärke“ des Arzneimittels ein Antrag auf Erweiterung zu stellen ist.

B.II.a.3 Änderungen der Zusammensetzung (Hilfsstoffe) des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderungen bei den Bestandteilen des Systems von Geschmacks- oder Farbstoffen			
1. Hinzufügung, Streichung oder Austausch	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Erhöhung oder Verringerung	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Oral verabreichte biologische Tierarzneimittel, bei denen der Farb- oder Geschmacksstoff wichtig für die Aufnahme durch die Zieltierart ist			II
b) Andere Hilfsstoffe			
1. Alle geringfügigen Anpassungen des Anteils von Hilfsstoffen an der quantitativen Zusammensetzung des Fertigerzeugnisses	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Qualitative oder quantitative Änderungen bei einem oder mehreren Hilfsstoffen, die eine erhebliche Wirkung auf die Unbedenklichkeit, Qualität oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnten			II
3. Änderungen bei einem biologischen/immunologischen Erzeugnis			II
4. Jeder neue Hilfsstoff, für den Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet werden, bei denen eine Bewertung der Daten zur Virussicherheit oder des TSE-Risikos erforderlich ist			II
5. Änderung, die sich auf eine Bioäquivalenzstudie stützt			II
6. Austausch nur eines Hilfsstoffs durch einen vergleichbaren Hilfsstoff mit den gleichen funktionalen Merkmalen und in ähnlicher Menge		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Bedingungen

1. Keine Änderung an den funktionalen Merkmalen der Darreichungsform, wie z. B. Zerfallszeit, Auflösungskurve
2. Jede geringfügige Anpassung der Rezeptur zur Erhaltung des Gesamtgewichts hat mit einem Hilfsstoff zu erfolgen, der derzeit einen größeren Teil der Rezeptur des Fertigerzeugnisses ausmacht.
3. Die Spezifikation für das Fertigerzeugnis wurde nur im Hinblick auf Aufmachung/Geruch/Geschmack geändert; ggf. wurde eine Identifizierungsprüfung gestrichen.
4. Es sind Haltbarkeitsstudien nach ICH-/VICH-Bedingungen (unter Angabe der Chargennummern) angelaufen; die relevanten Haltbarkeitsparameter sind bei mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet worden, dem Antragsteller liegen (zum Zeitpunkt der Durchführung bei Änderungen des Typs IA bzw. der Notifizierung

- bei Änderungen des Typs IB) zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vor, und das Haltbarkeitsprofil ist der derzeit registrierten Situation ähnlich. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.) Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität zu prüfen.
5. Alle neu vorgeschlagenen Bestandteile haben den einschlägigen Richtlinien zu entsprechen (z. B. den Richtlinien 94/36/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾ und 2008/128/EG der Kommission ⁽²⁾ über Farbstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden, und der Richtlinie 88/388/EWG des Rates ⁽³⁾ für Aromen).
 6. Für neue Bestandteile werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, für die eine Bewertung der Virussicherheitsdaten oder der Übereinstimmung mit der derzeitigen „Note For Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ erforderlich ist.
 7. Die Änderung berührt ggf. nicht die Differenzierung zwischen Stärken und wirkt sich auch nicht nachteilig auf die Akzeptanz des Geschmacks bei Arzneimitteln für Kinder aus.
 8. Die Auflösungskurve des neuen Produkts, die an mindestens zwei Pilotchargen ermittelt wurde, ist der des alten Produkts vergleichbar (keine erheblichen Unterschiede bezüglich der Vergleichbarkeit; siehe den einschlägigen Leitfaden zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)). Bei pflanzlichen Arzneimitteln, bei denen das Auflösungsverhalten unter Umständen nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Erzeugnisses der des alten Erzeugnisses vergleichbar.
 9. Die Änderung ist nicht auf Probleme bei der Haltbarkeit zurückzuführen und/oder sollte nicht zu potenziellen Sicherheitsbedenken, also einer Differenzierung zwischen Stärken, führen.
 10. Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.
 11. Bei Tierarzneimitteln zur oralen Verabreichung wirkt sich die Änderung nicht auf die Aufnahme durch die Zieltierart aus.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich ggf. der Methode zur Identifizierung neuer Farbstoffe sowie ggf. einer überarbeiteten Produktinformation
2. Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), sowie ggf., dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen und dass das vorliegende Datenmaterial nicht auf ein Problem hindeutet; ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
3. Die Ergebnisse der nach ICH-/VICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab durchgeführten Haltbarkeitsstudien zu den relevanten Haltbarkeitsparametern sowie eine Versicherung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
4. Ggf. Muster des neuen Erzeugnisses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten).
5. Entweder ein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch für alle neuen Bestandteile tierischen Ursprungs, bei denen ein TSE-Risiko besteht, oder ggf. Belege dafür, dass die betreffende Quelle des TSE-Risikomaterials zuvor von der zuständigen Behörde bewertet wurde und als der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ entsprechend eingestuft wurde. Für derartiges Material sind folgende Angaben erforderlich: Name des Herstellers, Arten und Gewebe, aus denen/dem das Material gewonnen wurde, Ursprungsland der Spendertiere sowie Verwendung des Materials.

Beim zentralisierten Verfahren sind diese Angaben in eine aktualisierte TSE-Tabelle A (und ggf. auch B) einzustellen.
6. Ggf. Daten als Nachweis dafür, dass der neue Hilfsstoff die Prüfverfahren für die Spezifikationen des Fertigerzeugnisses nicht beeinträchtigt.
7. Die Änderung/Wahl von Hilfsstoffen usw. ist durch angemessene pharmazeutische Entwicklungen zu begründen (unter Berücksichtigung von Haltbarkeitsaspekten sowie ggf. der antimikrobiellen Resistenz).

8. Bei festen Darreichungsformen vergleichende Daten zur Auflösungskurve von mindestens zwei Pilotchargen des Fertigerzeugnisses in der alten und der neuen Zusammensetzung; bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
9. Begründung der ausbleibenden Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß der derzeitigen „Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence“.
10. Bei Tierarzneimitteln für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tierarten ein Nachweis darüber, dass der Hilfsstoff in Artikel 14 Absatz 2 Buchstabe c der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 aufgeführt ist, bzw. eine Begründung dafür, dass der Hilfsstoff in der dem Zieltier verabreichten Dosis keine pharmakologische Wirkung zeigt

(¹) ABl. L 237 vom 10.9.1994, S. 13.

(²) ABl. L 6 vom 10.1.2009, S. 20.

(³) (AbI. L 184 vom 15.7.1988, S. 61.

B.II.a.4 Änderung des Gewichts des Überzugs oraler Darreichungsformen oder Änderung des Gewichts von Kapselhülsen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Feste Darreichungsformen, die oral verabreicht werden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Magensaftresistente Darreichungsformen, Darreichungsformen mit veränderter oder retardierter Wirkstofffreisetzung, bei denen der Überzug für den Freisetzungsmechanismus von entscheidender Bedeutung ist			II

Bedingungen

1. Die anhand von mindestens zwei Pilotchargen ermittelte Auflösungskurve des neuen Erzeugnisses ist der des alten Erzeugnisses vergleichbar. Bei pflanzlichen Arzneimitteln, bei denen das Auflösungsverhalten unter Umständen nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Erzeugnisses der des alten Erzeugnisses vergleichbar.
2. Der Überzug ist kein entscheidender Faktor für den Freisetzungsmechanismus.
3. Die Spezifikation des Fertigerzeugnisses ist nur im Hinblick auf das Gewicht und ggf. die Abmessungen aktualisiert worden.
4. Es sind Haltbarkeitsstudien gemäß den einschlägigen Leitlinien an mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen in industriellem Maßstab angelaufen, dem Antragsteller liegen zum Zeitpunkt der Durchführung zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten zu mindestens drei Monaten vor, und es wird zugesichert, dass diese Studien auch abgeschlossen werden. Die Daten werden der zuständigen Behörde unverzüglich zur Verfügung gestellt, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen sollten oder bei Ablauf des Haltbarkeitsdatums außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), sowie ggf., dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen und dass das vorliegende Datenmaterial auf kein Problem hindeutet; ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.) Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität zu prüfen.

B.II.a.5 Änderung der Konzentration eines mit einer Einzeldosis zu verwendenden parenteralen Arzneimittels, wobei die Wirkstoffmenge pro Einzeldosis (also die Stärke) unverändert bleibt	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II

B.II.a.6 Streichung des Lösemittel-/Verdünnungsmittelbehältnisses aus der Packung	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2	IB

Unterlagen

1. Begründung der Streichung einschließlich einer Erklärung zu alternativen Verfahren für die Gewinnung des Lösemittels/Verdünnungsmittels, wie es für den unbedenklichen und wirksamen Einsatz des Arzneimittels erforderlich ist
2. Überarbeitete Produktinformation

B.II.b) *Herstellung*

B.II.b.1 Austausch oder Hinzufügung eines Herstellungsstandorts für einen Teil oder die gesamte Herstellung des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Sekundärverpackungsstandort	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
b) Primärverpackungsstandort	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Standort, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle und der Sekundärverpackung alle Schritte zur Herstellung biologischer/immunologischer Arzneimittel bzw. zur Herstellung von Darreichungsformen in komplexen Herstellungsprozessen erfolgen			II
d) Standort, an dem eine anfängliche oder produktspezifische Kontrolle erforderlich ist			II
e) Standort, an dem alle Herstellungsschritte mit Ausnahme der Chargenfreigabe und der Chargenkontrolle sowie der Primär- und der Sekundärverpackung für nicht sterile Arzneimittel erfolgen		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Standort, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle und der Sekundärverpackung alle Herstellungsschritte für sterile Arzneimittel erfolgen (einschließlich aseptisch hergestellter steriler Arzneimittel) — mit Ausnahme biologischer/immunologischer Arzneimittel		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Bedingungen

1. In den letzten drei Jahren eine zufrieden stellende Inspektion durch einen Kontrolldienst eines der Mitgliedstaaten der EU/des EWR oder eines Landes, das mit der EU ein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) der guten Herstellungspraxis (GMP) abgeschlossen hat
2. Der Standort muss über die entsprechende Zulassung (für die Herstellung der betreffenden Darreichungsform oder des betreffenden Arzneimittels) verfügen.
3. Bei dem betroffenen Produkt handelt es sich nicht um ein steriles Produkt.
4. Ggf. liegt z. B. für Suspensionen und Emulsionen ein Validierungsschema oder eine Bestätigung vor, dass die Herstellung am neuen Standort nach dem geltenden Protokoll mit mindestens drei Chargen im Produktionsmaßstab erfolgreich abgelaufen ist.
5. Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.

Unterlagen

1. Nachweis, dass der vorgeschlagene Herstellungsstandort für die Darreichungsform oder das betreffende Arzneimittel zugelassen ist.

Für einen Herstellungsstandort innerhalb der EU/des EWR: eine Kopie der derzeitigen Herstellungsgenehmigung; ein Hinweis auf die Datenbank EudraGMP ist hinreichend.

Für einen Herstellungsstandort außerhalb der EU/des EWR, für den zwischen dem betreffenden Land und der EU ein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) der Guten Herstellungspraxis (GMP) besteht: eine in den letzten drei Jahren von der maßgeblichen zuständigen Behörde ausgestellte GMP-Bescheinigung;

für einen Herstellungsstandort außerhalb der EU/des EWR, für den kein derartiges Abkommen über die gegenseitige Anerkennung besteht: eine in den letzten drei Jahren von einem Kontrolldienst eines EWR-Mitgliedstaats ausgestellte GMP-Bescheinigung; ein Hinweis auf die Datenbank EudraGMP ist hinreichend.

2. Ggf. sind die Chargennummern, die entsprechende Chargengröße und das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (≥ 3) anzugeben; außerdem sind ggf. die Validierungsdaten bzw. das Validierungsprotokoll (Schema) vorzulegen.
3. Im Antragsformular für die Änderung sind der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller gemäß Abschnitt 2.5 des Antragsformulars deutlich voneinander zu unterscheiden.
4. Ggf. eine Kopie der genehmigten Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit.
5. Daten zur Chargenanalyse einer Produktionscharge und zweier Chargen im Pilotmaßstab, mit denen der Herstellungsprozess simuliert wurde (oder zwei Produktionschargen); Vergleichsdaten zu den letzten drei Chargen des früheren Standorts sowie Chargendaten zu den beiden nächsten Produktionschargen, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen (mit einem Vorschlag für Abhilfemaßnahmen)
6. Bei halbfesten und flüssigen Formulierungen, die den Wirkstoff in nicht aufgelöster Form enthalten, angemessene Validierungsdaten einschließlich einer mikroskopischen Abbildung der Partikelgrößenverteilung und Morphologie oder jedes sonstigen geeigneten Abbildungsverfahrens
7. i) Wenn der Wirkstoff am neuen Herstellungsstandort als Ausgangsstoff verwendet wird: eine Erklärung der am Standort für die Chargenfreigabe verantwortlichen sachkundigen Person, dass der Wirkstoff gemäß den von der Union verabschiedeten detaillierten Leitlinien über die gute Herstellungspraxis von Ausgangsstoffen hergestellt wird
ii) wenn der neue Herstellungsstandort innerhalb der EU/des EWR liegt und der Wirkstoff als Ausgangsstoff verwendet wird: eine Erklärung der am neuen Standort für die Chargenfreigabe verantwortlichen sachkundigen Person, dass der Wirkstoff gemäß den von der Union verabschiedeten detaillierten Leitlinien über die gute Herstellungspraxis von Ausgangsstoffen hergestellt wird
8. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
9. Finden Herstellung und Primärverpackung an zwei verschiedenen Standorten statt, sind die Bedingungen für den Transport und die Lagerung des unverpackten Materials zu spezifizieren und zu validieren.

Anmerkungen:

Im Fall einer Änderung des Herstellungsstandorts oder eines neuen Herstellungsstandorts in einem Land außerhalb der EU/des EWR, das mit der EU kein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von GMP geschlossen hat, sollten sich die Zulassungsinhaber vor Einreichung der Notifizierung von den maßgeblichen zuständigen Behörden beraten lassen und Informationen über alle früheren EU-/EWR-Inspektionen in den letzten zwei bis drei Jahren bzw. über alle geplanten EU-/EWR-Inspektionen vorlegen und in diesem Zusammenhang Informationen zu den Inspektionsdaten, zur kontrollierten Produktkategorie, der Aufsichtsbehörde und anderen relevanten Aspekten übermitteln. Damit wird bei Bedarf die Überprüfung der GMP durch einen Kontrolldienst eines der Mitgliedstaaten erleichtert.

Erklärungen der sachkundigen Person zu Wirkstoffen

Zulassungsinhaber dürfen als Ausgangsstoffe ausschließlich Wirkstoffe verwenden, die nach der GMP hergestellt wurden; es wird daher von jedem Zulassungsinhaber die Erklärung erwartet, dass der Zulassungsinhaber den jeweiligen Wirkstoff als Ausgangsstoff verwendet. Da die für die Chargenfreigabe verantwortliche sachkundige Person die Gesamtverantwortung für jede Charge trägt, wird von der für die Chargenfreigabe verantwortlichen sachkundigen Person darüber hinaus eine weitere Erklärung erwartet, wenn die Chargenfreigabe nicht am oben genannten Standort erfolgt.

In vielen Fällen ist jedoch nur ein Zulassungsinhaber betroffen, weshalb nur eine Erklärung erforderlich sein wird. Auch wenn mehr als ein Zulassungsinhaber betroffen ist, müssen jedoch nicht unbedingt mehrere Erklärungen eingereicht werden; eine einzige von einer sachkundigen Person unterzeichnete Erklärung kann dann ausreichen. In diesem Zusammenhang gelten folgende Bedingungen:

Aus der Erklärung geht eindeutig hervor, dass die Erklärung im Namen aller sachkundigen Personen unterzeichnet wurde.

Grundlage der Vereinbarungen ist ein in Kapitel 7 des GMP-Leitfadens beschriebenes technisches Abkommen, und die die Erklärung abgebende sachkundige Person ist die Person, die in der Vereinbarung ausdrücklich als verantwortlich für die Einhaltung der GMP-Bestimmungen durch den/die Hersteller des Wirkstoffs genannt wird.

Anmerkung: Die Einhaltung dieser Vereinbarungen wird von den zuständigen Behörden kontrolliert. Antragsteller werden darauf hingewiesen, dass einem Zulassungsinhaber gemäß Artikel 41 der Richtlinie 2001/83/EG und nach Artikel 45 der Richtlinie 2001/82/EG eine in der EU/im EWR wohnhafte sachkundige Person zur Verfügung stehen muss. Daher sind Erklärungen von Mitarbeitern, die von Herstellern in Drittländern einschließlich der MRA-Partnerländer beschäftigt werden, nicht zulässig.

Gemäß Artikel 46a Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 50a Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG umfasst die Herstellung die vollständige oder teilweise Herstellung, Einfuhr, Aufteilung, Verpackung oder Aufmachung vor der Verwendung des Ausgangsstoffs in einem Arzneimittel, einschließlich der Neuverpackung oder Neuetikettierung, wie sie von einem Großhändler durchgeführt wird. Für Blut oder Blutbestandteile ist keine Erklärung erforderlich; dieses Material unterliegt den Bestimmungen der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾.

(1) ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30.

B.II.b.2 Änderung des Importeurs, der Regelungen für die Chargenfreigabe und die Qualitätskontrolle des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Austausch oder Hinzufügung eines Standorts für die Chargenkontrolle/-prüfung	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem Chargenkontrollen/-prüfungen an einem biologischen/immunologischen Produkt durchgeführt werden; jegliche an diesem Standort angewendete Prüfmethode ist als biologische/immunologische Methode zu betrachten			II
c) Austausch oder Hinzufügung eines für den Import und/oder für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers			
1. ohne Chargenkontrolle/-prüfung	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. mit Chargenkontrolle/-prüfung	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. mit Chargenkontrolle/-prüfung bei einem biologischen/immunologischen Produkt, wobei jegliche an dem Standort eingesetzte Prüfmethode eine biologische/immunologische/immunochemische Methode darstellt			II

Bedingungen

- Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller muss seinen Sitz in der EU/im EWR haben. Mindestens ein Standort, an dem Chargenfreigaben erfolgen und an dem die Produktprüfungen für die Zwecke der Chargenfreigabe in der EU bzw. im EWR bestätigt werden können, muss in der EU bzw. im EWR erhalten bleiben.
- Der Standort verfügt über die entsprechende Zulassung.
- Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.
- Die Übertragung der Methode vom alten Standort bzw. Prüflabor auf den neuen Standort bzw. auf das neue Prüflabor wurde erfolgreich abgeschlossen.
- Mindestens ein Standort für Chargenkontrollen/-prüfungen bleibt in der EU bzw. im EWR oder in einem Land erhalten, das mit der EU ein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) mit angemessenem Anwendungsbereich geschlossen hat und in dem Produktprüfungen für die Zwecke der Chargenfreigabe in der EU bzw. im EWR vorgenommen werden können.

Unterlagen

- Für einen Standort innerhalb der EU/des EWR: Kopie der Herstellungsgenehmigungen oder, falls nicht vorhanden, eine in den letzten drei Jahren von der maßgeblichen zuständigen Behörde ausgestellte Bescheinigung über die Einhaltung der GMP-Vorschriften

Für einen Herstellungsstandort außerhalb des EWR, für den zwischen dem betreffenden Land und der EU ein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) der Guten Herstellungspraxis (GMP) besteht: eine in den letzten drei Jahren von der maßgeblichen zuständigen Behörde ausgestellte GMP-Bescheinigung; wenn ein solches Abkommen nicht besteht: eine in den letzten drei Jahren von einer EU- bzw. EWR-Behörde ausgestellte GMP-Bescheinigung

2. Im Antragsformular für die Änderung sind jeweils der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller des Fertigerzeugnisses und der Importeur sowie die Standorte für die Chargenkontrolle/-prüfung und die Chargenfreigabe gemäß Abschnitt 2.5 des Antragsformulars deutlich voneinander zu unterscheiden.
3. Nur beim zentralisierten Verfahren: Kontaktdaten eines neuen Ansprechpartners für mangelhafte Produkte und ggf. Rückrufe in der EU/im EWR
4. Eine Erklärung der für die Chargenfreigabe verantwortlichen sachkundigen Person, dass die in der Zulassung genannten Wirkstoffhersteller die detaillierten Leitlinien zur guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe befolgen. Unter gewissen Umständen kann eine einzige Erklärung ausreichen; siehe hierzu die Anmerkung unter der Änderung Nr. B.II.b.1.
5. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation

B.II.b.3 Änderung des Prozesses zur Herstellung eines Fertigerzeugnisses einschließlich eines bei der Herstellung des Fertigerzeugnisses verwendeten Zwischenprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Erhebliche Änderungen des Herstellungsverfahrens, die sich deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können			II
c) Das Produkt ist ein biologisches/immunologisches Arzneimittel, und die Änderung macht eine Bewertung der Vergleichbarkeit erforderlich.			II
d) Einführung einer Nicht-Standard-Methode zur terminalen Sterilisierung			II
e) Einführung oder Erhöhung des Zuschlags auf den Wirkstoff			II
f) Geringfügige Änderung des Herstellungsverfahrens einer wässrigen Lösung zum Einnehmen		1, 2, 4, 6, 7,8	IB

Bedingungen

1. Keine Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften
2. Entweder betrifft die Änderung eine feste Darreichungsform zum Einnehmen oder eine Lösung zum Einnehmen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, und das betreffende Arzneimittel ist ein biologisches/immunologisches oder pflanzliches Arzneimittel,

oder die Änderung betrifft Prozessparameter, bei denen im Rahmen einer früheren Beurteilung festgestellt wurde, dass sie (unabhängig vom Produkttyp und/oder der Darreichungsform) keine Auswirkungen auf die Qualität des Fertigerzeugnisses haben.
3. Der Herstellungsgrundsatz sowie die einzelnen Herstellungsschritte bleiben unverändert (z. B. die Verarbeitung von Zwischenstoffen), und es gibt keine Änderungen bei den im Verfahren verwendeten Herstellungslösemitteln.
4. Das derzeit angemeldete Verfahren ist durch prozessbegleitende Kontrollen zu überwachen, und aufgrund dieser Kontrollen dürfen keine Änderungen (Heraufsetzung oder Streichung von Grenzwerten) erforderlich werden.

5. Die Spezifikationen des Fertigerzeugnisses oder der Zwischenstoffe bleiben unverändert.
6. Das neue Verfahren muss zu einem in allen Aspekten der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit identischen Produkt führen.
7. Die relevanten Haltbarkeitsstudien sind entsprechend den einschlägigen Leitlinien an mindestens einer Pilotcharge oder Charge im industriellen Maßstab angelaufen, und dem Antragsteller liegen Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vor. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich eines Direktvergleichs des derzeitigen und des neuen Verfahrens
2. Bei halbfesten und flüssigen Arzneimitteln, die den Wirkstoff in nichtgelöster Form enthalten: angemessene Validierung der Änderung einschließlich eines mikroskopischen Abbilds der Partikel zur Überprüfung auf Änderungen der Morphologie; mit einer geeigneten Methode gewonnene vergleichende Größenverteilungsdaten
3. Bei festen Darreichungsformen: Auflösungskurven- und Vergleichsdaten zu einer repräsentativen Produktionscharge und Vergleichsdaten zu den letzten drei Chargen nach dem alten Verfahren; Daten zu den beiden nächsten vollständigen Produktionschargen sind auf Antrag sowie bei Überschreiten der Spezifikationen vorzulegen. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.) Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
4. Begründung für die nicht erfolgte Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfadens zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)
5. Bei Änderungen von Prozessparametern, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie sich nicht auf die Qualität des Fertigerzeugnisses auswirken: eine im Zusammenhang mit der früher genehmigten Risikobewertung entstandene entsprechende Erklärung
6. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit.
7. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) zu mindestens je einer Charge, die nach dem derzeit zugelassenen Verfahren und nach dem vorgeschlagenen Verfahren hergestellt worden ist; auf Anforderung sind Chargendaten für die beiden nächsten vollständigen Produktionschargen vorzulegen; außerdem ist vom Zulassungsinhaber zu melden, wenn die Daten den Spezifikationen nicht entsprechen. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
8. Eine Erklärung, dass die relevanten Haltbarkeitsstudien nach ICH- bzw., VICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), dass die relevanten Haltbarkeitsparameter bei mindestens einer Pilotcharge oder Charge im industriellen Maßstab bewertet worden sind, dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vorliegen und dass das Haltbarkeitsprofil dem derzeit registrierten Haltbarkeitsprofil ähnlich ist. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)

B.II.b.4 Änderung der Chargengröße (einschließlich der Chargengrößenspannen) des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Erhöhung der Chargengröße auf höchstens das Zehnfache der ursprünglich zugelassenen Chargengröße	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Downscaling um höchstens das Zehnfache.	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Die Änderung erfordert die Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen/ immunologischen Arzneimittels, oder die Änderung der Chargengröße erfordert eine neue Bioäquivalenzstudie.			II
d) Die Änderung bezieht sich auf alle anderen Darreichungsformen, die mit einem komplexen Verfahren hergestellt werden.			II

e) Erhöhung der Chargengröße auf mehr als das Zehnfache der ursprünglich zugelassenen Chargengröße für (oral zu verabreichende) Darreichungsformen zur sofortigen Wirkstofffreisetzung		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Der Herstellungsmaßstab für einen biologischen/immunologischen Wirkstoff wird ohne Änderung des Verfahrens vergrößert/verkleinert (z. B. Verdoppelung der Produktionslinien).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Bedingungen

- Die Änderung wirkt sich nicht auf die Wiederholbarkeit und/oder Konsistenz des Produkts aus.
- Die Änderung bezieht sich auf zur Einnahme bestimmte Standarddarreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung oder auf nichtsterile flüssige Darreichungsformen.
- Alle Änderungen der Herstellungsmethode und/oder der prozessbegleitenden Kontrollen sind allein auf die geänderte Chargengröße zurückzuführen, z. B. auf den Einsatz von Maschinen anderer Größe.
- Es liegt ein Validierungsschema vor, oder die Validierung der Herstellung wurde gemäß dem derzeitigen Protokoll mit mindestens drei Chargen der vorgeschlagenen neuen Chargengröße und entsprechend den einschlägigen Leitlinien erfolgreich durchgeführt.
- Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.
- Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen sein.
- Die Chargengröße liegt im Bereich des Zehnfachen der Chargengröße, die bei Erteilung der Zulassung bzw. nach einer später vorgenommenen und nicht als Änderung des Typs IA vereinbarten Änderung vorgesehen war.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“.
- Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) zu mindestens je einer Produktionscharge der derzeit genehmigten und der vorgeschlagenen Größe; auf Anforderung sind Chargendaten für die beiden nächsten vollständigen Produktionschargen vorzulegen; außerdem meldet der Zulassungsinhaber ggf., dass die Daten nicht entsprechen den Spezifikationen. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
- Kopie der genehmigten Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit
- Ggf. sind die Chargennummern, die entsprechende Chargengröße und das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (≥ 3) anzugeben; außerdem ist ggf. das Validierungsprotokoll (Schema) vorzulegen.
- Die Validierungsergebnisse sind vorzulegen.
- Die Ergebnisse der nach ICH/VICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens einer Pilotcharge oder an einer Charge im industriellen Maßstab durchgeführten Haltbarkeitsstudien zu den relevanten Haltbarkeitsparametern sowie die Versicherung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten; (in diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen); für biologische/immunologische Arzneimittel: eine Erklärung, dass eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.

B.II.b.5 Änderung an prozessbegleitenden Prüfungen oder Grenzwerten, die bei der Herstellung des Fertigerzeugnisses durchgeführt werden bzw. gelten	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von prozessbegleitenden Grenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung neuer Prüfungen und Grenzwerte	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Streichung einer nicht signifikanten prozessbegleitenden Prüfung	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Streichung einer prozessbegleitenden Prüfung, die sich spürbar auf die Gesamtqualität des Fertigerzeugnisses auswirken könnte			II
e) Lockerung der genehmigten Grenzwerte für prozessbegleitende Kontrollen, die umfangreiche Folgen für die Gesamtqualität des Fertigerzeugnisses haben kann			II
f) Hinzufügung oder Austausch einer prozessbegleitenden Prüfung als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Bedingungen

- Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
- Die Änderung steht nicht mit unerwarteten Ereignissen im Verlauf der Herstellung (z. B. mit einer neuen unqualifizierten Verunreinigung oder mit einer Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung) in Zusammenhang.
- Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
- Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
- Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
- Die neue Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff vorsieht. (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch.)
- Die prozessbegleitende Prüfung wirkt sich nicht auf die Kontrolle eines kritischen Parameters aus, z. B.:
einen Assay,
Verunreinigungen (soweit nicht ein bestimmtes Lösemittel ausdrücklich nicht in der Herstellung verwendet wird),
jegliche kritischen physikalischen Merkmale (Partikelgröße, Schüttdichte, Stampfdichte, ...),
eine Identitätsprüfung (wenn nicht bereits eine anderweitige geeignete Kontrolle besteht),
eine mikrobiologische Kontrolle (soweit diese für die jeweilige Darreichungsform nicht ohnehin nicht erforderlich ist).

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
- Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen prozessbegleitenden Prüfungen und Grenzwert.
- Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
- Daten zur Chargenanalyse für zwei Produktionschargen des Fertigerzeugnisses für alle Spezifikationsparameter (bzw. für drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet)
- Ggf. vergleichende Auflösungskurven- und Zerfallsdaten für das Fertigerzeugnis für mindestens eine Pilotcharge, die unter Durchführung der derzeitigen und der neuen prozessbegleitenden Prüfungen hergestellt wurde; bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus
- Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass die prozessbegleitende Prüfung nicht signifikant ist oder dass die Prüfung veraltet ist
- Begründung der neuen prozessbegleitenden Prüfungen und Grenzwerte

B.II.c) Kontrolle von Hilfsstoffen

B.II.c.1 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte für einen Hilfsstoff	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Änderung außerhalb der genehmigten Spanne für die Spezifikationsparameter			II
e) Streichung eines Spezifikationsparameters, die sich spürbar auf die Gesamtqualität des Fertigerzeugnisses auswirken könnte			II
f) Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters mit der betreffenden Prüfmethode infolge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems (außer bei biologischen oder immunologischen Stoffen)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Wenn das Europäische Arzneibuch oder das Arzneibuch eines Mitgliedstaats für den betreffenden Hilfsstoff keine Monografie enthält, eine Umstellung der Spezifikation von einem internen Arzneibuch auf ein nicht amtliches Arzneibuch oder ein Arzneibuch eines Drittlands		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Bedingungen

- Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
- Die Änderung steht nicht mit unerwarteten Ereignissen im Verlauf der Herstellung in Zusammenhang (z. B. mit einer neuen unqualifizierten Verunreinigung oder mit einer Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung).
- Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
- Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
- Neue Prüfmethoden wirken sich nicht auf eine neuartige Nicht-Standardtechnik und nicht auf eine Standardtechnik aus, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
- Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode unter Verwendung eines biologischen Reagens (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch.)
- Die Änderung betrifft keine genotoxische Verunreinigung.
- Der Spezifikationsparameter wirkt sich nicht auf die Kontrolle eines kritischen Parameters aus, z. B.:
Verunreinigungen (soweit nicht ein bestimmtes Lösemittel ausdrücklich nicht in der Herstellung des Hilfsstoffs verwendet wird),
jegliche kritischen physikalischen Merkmale (Partikelgröße, Schüttdichte, Stampfdichte, ...),
Identitätsprüfungen (wenn nicht bereits eine anderweitige geeignete Kontrolle besteht),
mikrobiologische Kontrollen (soweit diese für die jeweilige Darreichungsform nicht ohnehin nicht erforderlich ist)).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen des Hilfsstoffs für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet)
5. Ggf. vergleichende Daten zur Auflösungskurve des Fertigerzeugnisses zu mindestens je einer Pilotcharge mit dem Hilfsstoff, der den derzeitigen und vorgeschlagenen Spezifikationen entspricht; bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus
6. Begründung für die ausbleibende Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfaden zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)
7. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der prozessbegleitende Parameter nicht signifikant ist oder dass der Parameter veraltet ist.
8. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwert.

B.II.c.2 Änderung des Prüfverfahrens für einen Hilfsstoff	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Streichung eines Prüfverfahrens, wenn bereits ein alternatives Prüfverfahren zugelassen ist	5	1	IA
c) Erhebliche Änderung oder Austausch einer biologischen/immunologischen/immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird			II
d) Andere Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung)		1, 2	IB

Bedingungen

1. Gemäß den einschlägigen Leitlinien wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt; diese Studien belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen festgestellt.
3. Die Analysemethode sollte unverändert bleiben (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).
4. Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens vorsieht. (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch.)
5. Ein alternatives Prüfverfahren ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung zum Typ IA/IA(IN) hinzugefügt.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung der Analysemethode, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen
2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die derzeitige und die vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind; diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens

B.II.c.3 Änderung der Quelle eines Hilfsstoffs oder eines Reagens mit TSE-Risiko	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Übergang von TSE-Risikomaterial zu Material pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs			
1. Für Hilfsstoffe oder Reagenzien, die nicht bei der Herstellung eines biologischen/ immunologischen Wirkstoffs oder eines biologischen/immunologischen Arzneimittels verwendet werden	1	1	IA
2. Für Hilfsstoffe oder Reagenzien, die bei der Herstellung eines biologischen/ immunologischen Wirkstoffs oder eines biologischen/immunologischen Arzneimittels verwendet werden		1, 2	IB
b) Änderung oder Einführung eines TSE-Risikomaterials oder Austausch eines TSE-Risikomaterials gegen ein anderes TSE-Risikomaterial, für das keine TSE-Unbedenklichkeitsbescheinigung ausgestellt wurde			II

Bedingungen

- Die Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit des Hilfsstoffs und des Fertigerzeugnisses bleiben unverändert.

Unterlagen

- Erklärung des Herstellers oder des Zulassungsinhabers für das Material, dass es rein pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs ist
- Studie über die Äquivalenz der Materialien sowie die Auswirkungen auf die Herstellung des Endmaterials und auf das Verhalten des Fertigerzeugnisses (z. B. Auflösungsmerkmale)

B.II.c.4 Änderung in der Synthese oder Rückgewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten Hilfsstoffs (falls im Dossier beschrieben) oder eines neuen Hilfsstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Änderung in der Synthese oder Rückgewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten Hilfsstoffs oder eines neuen Hilfsstoffs	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Es sind die Spezifikationen betroffen oder es ändern sich die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hilfsstoffs, wodurch die Qualität des Fertigerzeugnisses beeinträchtigt werden kann.			II
c) Der Hilfsstoff ist ein biologischer/immunologischer Stoff.			II

Bedingungen

- Syntheseweg und Spezifikationen sind identisch, und es gibt keine Änderung beim qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofil (außer bei Lösemittelrückständen soweit innerhalb der ICH-/VICH-Grenzwerte kontrolliert) oder bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften.
- Adjuvanzen sind ausgeschlossen.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“.
- Daten zur Chargenanalyse (in Form einer Vergleichstabelle) für mindestens zwei Chargen (Mindestpilotmaßstab), die nach dem derzeit zugelassenen und nach dem vorgeschlagenen Verfahren hergestellt wurden

3. Ggf. vergleichende Auflösungskurven­daten für das Fertigerzeugnis von mindestens zwei Chargen (Mindestpilotmaßstab); bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus
4. Kopie der genehmigten und ggf. der neuen Spezifikationen des Hilfsstoffs

B.II.d) Kontrolle des Fertigerzeugnisses

B.II.d.1 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Verschärfung der Spezifikationsgrenzwerte für Arzneimittel, bei denen eine amtliche Chargenfreigabe erfolgt	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüf­methode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Streichung eines nicht signifikanten Parameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters wie etwa Geruch oder Geschmack) oder einer Identifizierungsprüfung bei einem Farb- oder Geschmacksstoff	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Änderung außerhalb der genehmigten Spanne für die Spezifikationsparameter			II
f) Streichung eines Spezifikationsparameters, die sich spürbar auf die Gesamtqualität des Fertigerzeugnisses auswirken könnte			II
g) Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters mit der betreffenden Prüf­methode infolge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems (mit Ausnahme biologischer oder immunologischer Stoffe)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Anpassung des Dossiers an die Bestimmungen einer aktualisierten allgemeinen Monografie zum betreffenden Fertigerzeugnis im Europäischen Arzneibuch (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
i) Europäisches Arzneibuch 2.9.40: Die Gleichförmigkeit der Dosierungseinheiten wird anstelle der gegenwärtig registrierten Methode eingeführt; Europäisches Arzneibuch 2.9.5 (Gleichförmigkeit der Masse) oder Europäisches Arzneibuch 2.9.6 (Gleichförmigkeit des Gehalts)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht auf eine (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II eingegangene) Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte infolge früherer Bewertungen zurückzuführen, soweit die begleitenden Unterlagen nicht bereits im Rahmen eines anderen Verfahrens beurteilt und genehmigt wurden.
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückzuführen (z. B. auf eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung).
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.

5. Neue Prüfmethode(n) betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff vorsieht.
7. Die Änderung wirkt sich nicht auf Verunreinigungen (einschließlich genotoxischer Verunreinigungen) oder auf das Lösungsverhalten aus.
8. Die Änderung betrifft die Anpassung der Grenzwerte für mikrobiologische Kontrollen an das geltende Arzneibuch; die gegenwärtig registrierten Grenzwerte für mikrobiologische Kontrollen (gemäß der derzeit geltenden Regelung) stehen im Einklang mit der Situation vor Januar 2008 (vor der Harmonisierung); die Änderung sieht keine zusätzlichen spezifizierten Kontrollen über die Anforderungen des Arzneibuchs an die jeweilige Darreichungsform hinaus vor, und die vorgeschlagenen Kontrollen stehen im Einklang mit der harmonisierten Monografie.
9. Der Spezifikationsparameter oder der Vorschlag für die jeweilige Darreichungsform wirkt sich auf keinen der kritischen Parameter aus, z. B.:
 - einen Assay,
 - Verunreinigungen (soweit nicht ein bestimmtes Lösemittel ausdrücklich nicht in der Herstellung des Fertigerzeugnisses verwendet wird),
 - alle kritischen physikalischen Merkmale (Bruchfestigkeit oder Friabilität von nicht überzogenen Tabletten, Abmessungen usw.),
 - eine für die jeweilige Darreichungsform gemäß den allgemeinen Bemerkungen des Europäischen Arzneibuchs („General Notices“) erforderliche Prüfung,
 - jegliche Aufforderungen zum Übergehen von Prüfungen).
10. Die vorgeschlagene Kontrolle steht vollständig im Einklang mit Tabelle 2.9.40.-1 des Europäischen Arzneibuchs (Monografie 2.9.40) und beinhaltet nicht den alternativen Vorschlag zur Prüfung der Gleichförmigkeit der Dosierungseinheiten aufgrund von Masseänderungen statt der Prüfung aufgrund der Gleichförmigkeit des Gehalts, wenn letztere nach Tabelle 2.9.40.-1 vorgesehen ist.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen des Fertigerzeugnisses für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet)
5. Ggf. vergleichende Daten zur Auflösungskurve des Fertigerzeugnisses zu mindestens je einer Pilotcharge, die den derzeitigen und den vorgeschlagenen Spezifikationen entspricht; bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus
6. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant ist oder dass der Parameter veraltet ist
7. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

(*) *Anmerkung:* Es besteht keine Notwendigkeit, die zuständigen Behörden über eine angepasste Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats zu informieren, wenn im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ verwiesen wird. Diese Änderung gilt daher nicht für Fälle, in denen im technischen Dossier nicht auf die angepasste Monografie des Arzneibuchs hingewiesen wurde und in denen die Änderung ausdrücklich vorgenommen wird, um den Verweis auf die aktualisierte Fassung aufzunehmen.

B.II.d.2 Änderung des Prüfverfahrens für das Fertigerzeugnis	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
b) Streichung eines Prüfverfahrens, wenn bereits ein alternatives Prüfverfahren zugelassen ist	4	1	IA

c) Signifikante Änderungen oder der Austausch einer biologischen/immunologischen Prüfmethode oder einer Methode unter Verwendung eines biologischen Reagens oder unter Austausch einer biologischen Referenzzubereitung, soweit keinem genehmigten Protokoll unterliegend			II
d) Sonstige Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung)		1, 2	IB
e) Anpassung des Prüfverfahrens an die aktualisierte allgemeine Monografie im Europäischen Arzneibuch	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Bestätigung der Konformität mit dem Europäischen Arzneibuch und Streichung des Verweises auf die veraltete interne Prüfmethode und die Nummer dieser Prüfmethode (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

Bedingungen

- Gemäß den einschlägigen Leitlinien wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt; diese Studien belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
- Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen festgestellt.
- Die Analyseverfahren sollte unverändert bleiben (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).
- Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode und keine Methode, die ein biologisches Reagens vorsieht. (Dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch).
- Das registrierte Prüfverfahren nimmt bereits auf die allgemeine Monografie des Europäischen Arzneibuchs Bezug; die Änderungen sind alle als geringfügig zu betrachten und erfordern keine Anpassung des technischen Dossiers.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung der Analyseverfahren, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen
- Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die derzeitige und die vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind; diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens

(*) Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, die zuständigen Behörden über eine angepasste Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats zu informieren, wenn im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ verwiesen wird.

B.II.d.3 Änderungen in Zusammenhang mit der Einführung der Echtzeit-Freigabe oder der parametrischen Freigabe bei der Herstellung des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II

B.II.e) Behältnisverschlussystem

B.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Qualitative und quantitative Zusammensetzung			
1. Feste Darreichungsformen	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsform.		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel			II
4. Die Änderung betrifft eine weniger schützende Verpackung und geht einher mit geänderten Lagerungsbedingungen und/oder einer Verkürzung der Haltbarkeitsdauer.			II
b) Änderung des Behältnistyps oder Aufnahme eines neuen Behältnisses			
1. Feste, halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsformen		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel			II
3. Streichung einer Primärverpackung, die keine vollständige Streichung einer Stärke oder einer Darreichungsform zur Folge hat	4	1, 8	IA

Bedingungen

- Die Änderung betrifft nur denselben Typ von Verpackung/Behältnis (z. B. Blister zu Blister).
- Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig sein.
- Relevante Haltbarkeitsstudien sind unter ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen, relevante Haltbarkeitsparameter sind in mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet worden, und dem Antragsteller liegen zum Zeitpunkt der Durchführung zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vor. Ist die vorgeschlagene Verpackung jedoch widerstandsfähiger als die bestehende Verpackung (z. B. dickere Blisterverpackung), müssen die Haltbarkeitsdaten für drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschließen und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorzulegen, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten.
- Die verbleibenden Aufmachungen des Produkts müssen den in der Zusammenfassung der Produktmerkmale enthaltenen Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation
- Angemessene Daten zur neuen Verpackung (Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit z. B. für O₂, CO₂ und Feuchtigkeit)
- Ggf. ist ein Nachweis dafür zu erbringen, dass es nicht zu Wechselwirkungen zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial kommt (also z. B. zur Migration von Bestandteilen des vorgeschlagenen Materials in den Inhalt oder zum Verlust von Bestandteilen des Arzneimittels an die Verpackung). Ferner ist zu bestätigen, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den EU-Rechtsvorschriften über Kunststoffe und Gegenstände entspricht, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen.
- Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), sowie ggf., dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen und dass das vorliegende Datenmaterial nicht auf ein Problem hindeutet; ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)
- Die Ergebnisse der nach ICH-/VICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab durchgeführten Haltbarkeitsstudien zu den relevanten Haltbarkeitsparametern sowie eine Versicherung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)

6. Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen der derzeitigen und der vorgeschlagenen Primärverpackun.
7. Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten/EMA).
8. Erklärung, dass die verbleibenden Packungsgrößen der in der Zusammenfassung der Produktmerkmale genehmigten Darreichungsform und der dort genannten Behandlungsdauer entsprechen und den dort genehmigten Dosierungsanweisungen angemessen sind

Anmerkung: zu B.II.e.1.b): Die Antragsteller werden darauf hingewiesen, dass bei allen Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, eine Erweiterung beantragt werden muss.

B.II.e.2 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters infolge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückzuführen.
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse für zwei Chargen der Primärverpackung für alle Spezifikationsparameter
5. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant ist oder dass der Parameter veraltet ist
6. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

B.II.e.3 Änderung des Prüfverfahrens für die Primärverpackung des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens	1, 2, 3	1, 2	IA

b) Andere Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Streichung eines Prüfverfahrens, wenn bereits ein alternatives Prüfverfahren zugelassen ist	5	1	IA

Bedingungen

- Gemäß den einschlägigen Leitlinien wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt; diese Studien belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
- Die Analysemethode sollte unverändert bleiben (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).
- Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
- Der Wirkstoff/das Fertigerzeugnis ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
- Ein alternatives Prüfverfahren ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung zum Typ IA/IA(IN) hinzugefügt.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung der Analyse-methode und einer Zusammenfassung der Validierungsdaten
- Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die derzeitige und die vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind; diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens

B.II.e.4 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder Verschlusses (Primärverpackung)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Nichtsterile Arzneimittel	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Die Änderung der Form oder der Abmessungen betrifft einen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials und könnte spürbare Auswirkungen auf die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses haben.			II
c) Sterile Arzneimittel		1, 2, 3, 4	IB

Bedingungen

- Keine Änderung der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung des Behältnisse.
- Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses berührt.
- Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Verhältnisses zwischen Oberfläche und Inhalt sind Haltbarkeitsstudien entsprechend den einschlägigen Leitlinien angelaufen, die einschlägigen Haltbarkeitsparameter wurden an mindestens zwei (bzw. bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln an mindestens drei) Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet, und dem Antragsteller liegen Haltbarkeitsdaten für mindestens drei (bzw. bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln mindestens sechs) Monate vor. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung, detaillierten Zeichnung und der Angabe der Zusammensetzung des Behälters oder Verschlussmaterials sowie ggf. einer überarbeiteten Produktinformation

2. Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten)
3. Bei terminal sterilisierten Produkten sind Revalidierungsstudien durchgeführt worden. Ggf. sind die Nummern der in den Revalidierungsstudien verwendeten Chargen anzugeben.
4. Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Verhältnisses zwischen Oberfläche und Inhalt eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-/VICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), sowie ggf., dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung einer Änderung des Typs IA bzw. der Einreichung einer Änderung des Typs IB die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen, und dass das vorliegende Datenmaterial nicht auf ein Problem hindeutet; ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)

B.II.e.5 Änderung der Packungsgröße des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung der Anzahl der Dosen (z. B. Tabletten, Ampullen usw.) in einer Packung			
1. Änderung innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Packungsgrößen	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Änderung außerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Packungsgrößen		1, 2, 3	IB
b) Streichung einer oder mehrerer Packungsgrößen	3	1, 2	IA
c) Änderung des Füllgewichts/der Füllmenge steriler parenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) einschließlich biologischer/immunologischer parenteraler Arzneimittel			II
d) Änderung des Füllgewichts/der Füllmenge nicht parenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung)		1, 2, 3	IB

Bedingungen

1. Die neue Packungsgröße sollte der in der Zusammenfassung der Produktmerkmale genehmigten Dosierung und der Behandlungsdauer entsprechen.
2. Das Material der Primärverpackung bleibt unverändert.
3. Die verbleibenden Aufmachungen des Produkts müssen den in der Zusammenfassung der Produktmerkmale enthaltenen Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation
2. Begründung der neuen/verbleibenden Packungsgröße, aus der hervorgeht, dass die neue/verbleibende Größe den genehmigten Dosierungsanweisungen und der genehmigten Behandlungsdauer gemäß der Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht
3. Erklärung, dass bei Produkten, bei denen Haltbarkeitsparameter betroffen sein könnten, Haltbarkeitsstudien nach den einschlägigen Leitlinien durchgeführt werden; Daten sind nur dann zu melden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen. (Die Meldung muss einen Vorschlag für Abhilfemaßnahmen enthalten.)

Anmerkung: Bei B.II.e.5.c) und d) werden die Antragsteller darauf hingewiesen, dass bei allen Änderungen der „Stärke“ des Arzneimittels ein Antrag auf Erweiterung zu stellen ist.

B.II.e.6 Änderung eines Bestandteils des (Primär-)Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigerzeugnisses nicht in Kontakt kommt (Farbe von Nadelschutzkappen, farbige Koderinge auf Ampullen, anderer Nadelschutz (anderer Kunststoff) usw.)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung, die die Produktinformation berührt	1	1	IA _{IN}
b) Änderung, die die Produktinformation nicht berührt	1	1	IA

Bedingungen

- Die Änderung betrifft keinen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses berührt.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation

B.II.e.7 Wechsel des Lieferanten von Verpackungsbestandteilen oder -vorrichtungen (sofern im Dossier erwähnt)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Streichung eines Lieferanten	1	1	IA
b) Austausch oder Hinzufügung eines Lieferanten	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Alle Änderungen bei Lieferanten von Abstandshaltern für Inhalationsdosierer			II

Bedingungen

- Keine Streichung von Verpackungsbestandteilen oder -vorrichtungen
- Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Verpackungsbestandteils bzw. der Verpackungsvorrichtung sowie die Entwurfsspezifikation bleiben unverändert.
- Die Spezifikationen und die Qualitätskontrollmethode sind zumindest gleichwertig.
- Ggf. bleiben die Sterilisierungsmethode und die Sterilisierungsbedingungen unverändert.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
- Nachweis der CE-Kennzeichnung bei Vorrichtungen für Medizinprodukte für den Menschen
- Ggf. eine Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen

B.II.f) *Haltbarkeit*

B.II.f.1 Änderung der Haltbarkeitsdauer oder der Lagerungsbedingungen des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verkürzung der Haltbarkeitsdauer des Fertigerzeugnisses			
1. in der Verkaufsverpackung	1	1, 2, 3	IA _{IN}

2. nach dem erstmaligen Öffnen	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. nach Verdünnung oder Rekonstitution	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Verlängerung der Haltbarkeitsdauer des Fertigerzeugnisses			
1. in der Verkaufsverpackung (gestützt auf Echtzeitdaten)		1, 2, 3	IB
2. nach dem erstmaligen Öffnen (gestützt auf Echtzeitdaten)		1, 2, 3	IB
3. nach Verdünnung oder Rekonstitution (gestützt auf Echtzeitdaten)		1, 2, 3	IB
4. Verlängerung der Haltbarkeitsdauer aufgrund einer Extrapolation von Haltbarkeitsdaten, die nicht den ICH-/VICH-Leitlinien entsprechen (*)			II
5. Verlängerung des Lagerungszeitraums eines biologischen/immunologischen Arzneimittels gemäß einem genehmigten Haltbarkeitsprotokoll		1, 2, 3	IB
c) Änderung der Lagerungsbedingungen biologischer/immunologischer Arzneimittel, wenn die Haltbarkeitsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Haltbarkeitsprotokoll durchgeführt wurden			II
d) Änderung der Lagerungsbedingungen des Fertigerzeugnisses oder des verdünnten/rekonstituierten Produkts		1, 2, 3	IB
e) Änderungen eines genehmigten Haltbarkeitsprotokolls	1, 2	1, 4	IA

Bedingungen

- Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen sein.
- Die Änderung geht nicht mit einer Ausweitung der Akzeptanzkriterien der geprüften Parameter, einer Streichung von Haltbarkeitsparametern oder einer Reduzierung der Häufigkeit der Prüfungen einher.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“); hierzu gehören die Ergebnisse entsprechender Echtzeit-Haltbarkeitsstudien (über die gesamte Haltbarkeitsdauer), die nach den einschlägigen Haltbarkeitsleitlinien an mindestens zwei Pilotchargen⁽¹⁾ des Fertigerzeugnisses im zugelassenen Verpackungsmaterial und/oder nach der ersten Öffnung oder Rekonstitution durchgeführt wurden; ggf. sind ebenfalls die Ergebnisse geeigneter mikrobiologischer Prüfungen vorzulegen.
- Überarbeitete Produktinformation
- Kopie einer genehmigten Spezifikation für die Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses und ggf. von Spezifikationen nach Verdünnung/Rekonstitution oder erstmaligem Öffnen
- Begründung der vorgeschlagenen Änderung(en)

(*) Anmerkung: Keine Extrapolation bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln.

(1) Pilotchargen können vorbehaltlich der Zusage akzeptiert werden, dass die Haltbarkeit an Chargen im industriellen Maßstab überprüft wird.

B.II.g) Design Space und Änderungen des Managementprotokolls nach Erteilung der Genehmigung

B.II.g.1 Einführung eines neuen Design Space oder Erweiterung eines genehmigten Design Space für den Wirkstoff mit Auswirkungen auf folgende Parameter:	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) einen oder mehrere Schritte in der Herstellung des Fertigerzeugnisses einschließlich der daraus resultierenden prozessbegleitenden Kontrollen und/oder Prüfverfahren		1, 2, 3	II
b) Prüfverfahren für Hilfsstoffe/Zwischenstoffe und/oder das Fertigerzeugnis		1, 2, 3	II

Unterlagen

1. Ergebnisse von Produkt- und Prozessentwicklungsstudien (einschließlich Risikobewertung und ggf. multivariater Studien), aus denen hervorgeht, dass ein systematisches mechanistisches Verständnis von Materialeigenschaften und Prozessparametern für die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs erreicht worden ist
2. Beschreibung des Design Space in Form einer Tabelle mit den Variablen (ggf. Materialeigenschaften und Prozessparameter) und den jeweils vorgeschlagenen Spannen
3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)

B.II.g.2 Einführung eines das Fertigerzeugnis betreffenden Veränderungsmanagementprotokolls, das nach der Zulassung erstellt wurde	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2, 3	II

Unterlagen

1. Detaillierte Beschreibung der vorgeschlagenen Änderung
2. Veränderungsmanagementprotokoll des betreffenden Fertigerzeugnisses
3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)

B.II.g.3 Streichung eines das Fertigerzeugnis betreffenden genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

1. Die Streichung des das Fertigerzeugnis betreffenden genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls ist nicht auf unerwartete Ereignisse oder auf außerhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse während der Durchführung der im Protokoll beschriebenen Änderungen zurückzuführen und wirkt sich nicht auf bereits genehmigte Informationen im Dossier aus.

Unterlagen

1. Begründung der vorgeschlagenen Streichung
2. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)

B.II.g.4 Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Größere Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls			II

b) Geringere Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls, die sich nicht auf die im Protokoll beschriebene Strategie auswirken		1	IB
---	--	----------	-----------

Unterlagen

- Die Erklärung, dass alle Änderungen innerhalb der derzeit zugelassenen Grenzwerte zu erfolgen haben sowie die Erklärung, dass für biologische/immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist

B.II.g.5 Durchführung vorgesehener Änderungen eines genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Für die Vornahme der Änderung sind keine weiteren unterstützenden Daten erforderlich.	1	1, 2, 4	IA_{IN}
b) Für die Vornahme der Änderung sind weitere unterstützende Daten erforderlich.		1, 2, 3, 4	IB
c) Vornahme einer Änderung an einem biologischen/immunologischen Arzneimittel		1, 2, 3, 4, 5	IB

Bedingungen

- Die vorgeschlagene Änderung wurde in voller Übereinstimmung mit dem genehmigten Veränderungsmanagementprotokoll vorgenommen, das eine sofortige Meldung der Durchführung der Änderung erfordert.

Unterlagen

- Verweis auf das genehmigte Veränderungsmanagementprotokoll
- Erklärung, dass die Änderung nach dem genehmigten Veränderungsmanagement erfolgt ist und dass die Studienergebnisse die Akzeptanzkriterien des Protokolls erfüllen sowie eine Erklärung, dass für biologische/immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist
- Ergebnisse der gemäß dem genehmigten Veränderungsmanagementprotokoll durchgeführten Studien
- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
- Kopie der genehmigten Spezifikationen des Fertigerzeugnisses

B.II.h Unbedenklichkeit von Fremd-Agenzien

B.II.h.1 Anpassung an die Angaben gemäß der „Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien“ (Abschnitt 3.2.A.2)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Studien in Verbindung mit Herstellungsschritten, die bei mindestens einem der Fremd-Agenzien zum ersten Mal untersucht wurden			II
b) Austausch veralteter Studien in Verbindung mit Herstellungsschritten und Fremd-Agenzien, die im Dossier bereits genannt wurden			
1. unter Änderung der Risikobewertung			II
2. ohne Änderung der Risikobewertung		1, 2, 3	IB

Unterlagen

- Änderung der entsprechenden Abschnitte der Dossiers einschließlich der Einführung der neuen Studien zur Untersuchung der Eignung von Herstellungsschritten zur Inaktivierung/Reduzierung von Fremd-Agenzien

2. Begründung dafür, dass die Studien sich nicht auf die Risikobewertung auswirken

3. (Ggf.) Änderung der Produktinformationen

B.III CEP/TSE/MONOGRAFIEN

B.III.1 Vorlage eines neuen oder geänderten Eignungszertifikats nach dem Europäischen Arzneibuch oder Streichung eines Eignungszertifikats nach dem Europäischen Arzneibuch:	für einen Wirkstoff,	für einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff, der/das zur Herstellung des Wirkstoffs verwendet wird,	für einen Hilfsstoff
Zu erfüllende Bedingungen			
Einzureichende Unterlagen			
Verfahrenstyp			
a) Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs			
1. Neue Bescheinigung eines bereits zugelassenen Herstellers	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Aktualisierte Bescheinigung eines bereits zugelassenen Herstellers	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Neue Bescheinigung eines neuen Herstellers (Austausch oder Hinzufügung)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
4. Streichung von Zertifikaten (wenn für ein Material mehrere Zertifikate existieren)	10	3	IA
5. Neues Zertifikat für einen nicht sterilen Wirkstoff, der in einem sterilen Arzneimittel verwendet werden soll, wenn in den letzten Syntheschritten Wasser verwendet wird und wenn nicht behauptet wird, dass das betreffende Material frei von Endotoxinen ist		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) TSE-Unbedenklichkeitsbescheinigung nach dem Europäischen Arzneibuch für ein(en) Wirkstoff/einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff oder Hilfsstoff			
1. Neue Bescheinigung für einen Wirkstoff eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Neue Bescheinigung für einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff oder einen Hilfsstoff eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Aktualisierte Bescheinigung eines bereits zugelassenen Herstellers	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Streichung von Zertifikaten (wenn für ein Material mehrere Zertifikate existieren)	10	3	IA
5. Neues/angepasstes Zertifikat eines bereits zugelassenen/neuen Herstellers, der Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, bei denen eine Bewertung des Risikos einer potenziellen Kontamination mit Fremd-Agenzien erforderlich ist			II

Bedingungen

1. Die Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses bleiben unverändert.
2. Unveränderte — aber nicht verschärfende — zusätzliche (über das Europäische Arzneibuch hinausgehende) Spezifikationen für Verunreinigungen (ausgenommen Lösemittelrückstände, soweit diese den ICH-/VICH-Anforderungen entsprechen) und ggf. produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrößenprofile oder polymorphe Form)
3. Im Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffs, des Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenstoffs werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, bei denen eine Bewertung der Virussicherheit erforderlich wäre.
4. Nur bei Wirkstoffen: Es wird eine Prüfung unmittelbar vor der Verwendung vorgenommen, wenn im Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch kein Zeitraum für Wiederholungsprüfungen vorgesehen ist oder wenn im Dossier nicht bereits Daten vorgelegt wurden, die einen bestimmten Zeitraum für Wiederholungsprüfungen nahelegen.
5. Der Wirkstoff/Ausgangsstoff bzw. das Reagens oder der Zwischenstoff/Hilfsstoff ist nicht steril.
6. Der Stoff ist nicht Bestandteil eines Tierarzneimittels, das bei TSE-empfindlichen Tierarten eingesetzt wird.
7. Bei Tierarzneimitteln: Die Herkunft des Materials hat sich nicht geändert.
8. Bei pflanzlichen Wirkstoffen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösemittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein.
9. Wenn aus Knochen hergestellte Gelatine in einem Arzneimittel zur parenteralen Anwendung zum Einsatz kommt, darf diese Gelatine **ausschließlich** in Übereinstimmung mit den maßgeblichen nationalen Vorschriften hergestellt werden.
10. Mindestens ein Hersteller des genannten Stoffs wird weiterhin im Dossier genannt.
11. Wenn der Wirkstoff kein steriler Stoff ist, aber in einem sterilen Arzneimittel verwendet werden soll, darf dieser Wirkstoff gemäß dem Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch in den letzten Syntheseschritten kein Wasser enthalten. Enthält der Stoff in den letzten Syntheseschritten Wasser, muss erklärt werden, dass der Wirkstoff frei von bakteriellen Endotoxinen ist.

Unterlagen

1. Kopie des geltenden (aktualisierten) Eignungszertifikats nach dem Europäischen Arzneibuch.
 2. Bei Hinzufügung eines Herstellungsstandorts sind im Antragsformular für die Änderung der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller gemäß Abschnitt 2.5 des Antragsformulars deutlich voneinander zu unterscheiden.
 3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format)
 4. Ggf. ein Dokument mit Informationen über alle Materialien, die in den Anwendungsbereich der „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ fallen (einschließlich der bei der Herstellung des Wirkstoffs/Hilfsstoffs verwendeten Materialien); für dieses Material werden folgende Angaben benötigt: Name des Herstellers, Arten und Gewebe, aus denen/dem das Material gewonnen wurde, Ursprungsland der Spendertiere sowie Verwendung des Materials.

Beim zentralisierten Verfahren sind diese Angaben in eine aktualisierte TSE-Tabelle A (und ggf. auch B) aufzunehmen.
 5. Ggf. eine Erklärung der sachkundigen Person jedes im Antrag genannten Zulassungsinhabers, bei dem der Wirkstoff als Ausgangsstoff verwendet wird, sowie eine Erklärung der sachkundigen Person jedes im Antrag als für die Chargenfreigabe verantwortlich aufgeführten Zulassungsinhabers; in diesen Erklärungen sollte bestätigt werden, dass die im Antrag genannten Wirkstoffhersteller die detaillierten Leitlinien zur guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe einhalten. Unter gewissen Umständen kann eine einzige Erklärung ausreichen (siehe Anmerkung zur Änderung Nr. B.II.b.1). Auch bei der Herstellung von Zwischenstoffen ist eine Erklärung der sachkundigen Person erforderlich, während bei Aktualisierungen von Bescheinigungen für Wirkstoffe und Zwischenstoffe eine Erklärung der sachkundigen Person nur dann vorzulegen ist, wenn sich im Vergleich zu der früher registrierten Fassung der Bescheinigung die Liste der Herstellungsstandorte geändert hat.
 6. Ein geeigneter Nachweis als Bestätigung dafür, dass das in den letzten Schritten zur Synthese des Wirkstoffs verwendete Wasser die entsprechenden Anforderungen an die Qualität von Wasser für pharmazeutische Zwecke erfüllt.
-

B.III.2 Änderung zur Herstellung der Konformität mit dem Europäischen Arzneibuch oder mit dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung von Spezifikationen eines früheren nicht im Europäischen Arzneibuch genannten Stoffs, um die uneingeschränkte Konformität mit dem Europäischen Arzneibuch oder mit dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats herzustellen			
1. Wirkstoff	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Ausgangsstoff für einen Hilfsstoff/Wirkstoff	1, 2,4	1, 2, 3, 4	IA
b) Änderung, um die Konformität mit einer Anpassung der betreffenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder mit dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats herzustellen	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Änderung von Spezifikationen beim Übergang vom Arzneibuch eines Mitgliedstaats zum Europäischen Arzneibuch	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Bedingungen

- Die Änderung erfolgt ausschließlich zur vollständigen Anpassung an das Arzneibuch. Alle in der Spezifikation vorgesehenen Prüfungen (mit Ausnahme zusätzlicher Prüfungen) müssen nach der Änderung dem im Arzneibuch beschriebenen Standard entsprechen.
- Zusätzliche Spezifikationen im Arzneibuch für produktspezifische Merkmale bleiben unverändert (z. B. Partikelgrößenprofile, polymorphe Form, Bioassays oder Aggregate).
- Keine erheblichen Änderungen am qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofil, falls die Spezifikationen nicht verschärft werden
- Eine weitere Validierung einer neuen oder geänderten Arzneibuchmethode ist nicht erforderlich.
- Bei pflanzlichen Wirkstoffen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösemittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
- Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
- Chargenanalysedaten (in einer Vergleichstabelle) zu zwei Produktionschargen des betreffenden Stoffs für alle in der neuen Spezifikation vorgesehenen Prüfungen sowie ggf. ferner vergleichende Auflösungskurvendaten für das Fertigerzeugnis zu mindestens einer Pilotcharge; bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
- Daten als Nachweis der Eignung der Monografie zur Stoffkontrolle, z. B. ein Vergleich der potenziellen Verunreinigungen mit dem Transparenzvermerk der Monografie

Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, die zuständigen Behörden über eine angepasste Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats zu informieren, wenn im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ verwiesen wird.

B.IV MEDIZINPRODUKTE

B.IV.1 Änderung einer Dosier- oder Verabreichungshilfe	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die nicht Bestandteil der Primärverpackung ist			
1. Vorrichtung mit CE-Kennzeichnung	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Vorrichtung ohne CE-Kennzeichnung, nur für Tierarzneimittel		1, 3, 4	IB
3. Abstandshalter für Inhalationsdosierer oder sonstige Geräte, die erheblichen Einfluss auf die Verabreichung des im jeweiligen Produkt enthaltenen Wirkstoffs haben können (z. B. Vernebler)			II
b) Streichung einer Vorrichtung	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die Bestandteil der Primärverpackung ist			II

Bedingungen

1. Die vorgeschlagene Dosierhilfe oder Verabreichungsvorrichtung muss die genaue Dosis des betreffenden Erzeugnisses gemäß der genehmigten Dosierung abmessen; die Ergebnisse der entsprechenden Studien sollten vorliegen.
2. Die neue Vorrichtung muss mit dem Arzneimittel kompatibel sein.
3. Die Änderung darf nicht zu erheblichen Änderungen der Produktinformation führen.
4. Das Arzneimittel kann immer noch genau verabreicht werden.
5. Bei Tierarzneimitteln gilt, dass die Vorrichtung nicht für die Sicherheit der das Produkt verabreichenden Person entscheidend ist.
6. Das Medizinprodukt darf nicht als Lösungsmittel für das Arzneimittel verwendet werden.
7. Wenn eine Messfunktion beabsichtigt ist, sollte sich das CE-Zeichen auch auf die Messfunktion beziehen.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung, einer detaillierten Zeichnung und der Angabe der Zusammensetzung des Materials der Vorrichtung und ggf. des Lieferanten sowie ggf. einer überarbeiteten Produktinformation
2. Nachweis der CE-Kennzeichnung; wenn eine Messfunktion beabsichtigt ist, sollte der Nachweis der CD-Kennzeichnung auch die 4-stellige Nummer der benannten Stelle enthalten.
3. Daten als Nachweis der Genauigkeit, Präzision und Kompatibilität der Vorrichtung.
4. Ggf. Muster der neuen Vorrichtung (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten)
5. Begründung für die Streichung der Vorrichtung

Anmerkung: zu B.IV.1.c): Die Antragsteller werden darauf hingewiesen, dass bei allen Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, eine Erweiterung beantragt werden muss.

B.IV.2 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte einer Dosier- oder Verabreichungshilfe für Tierarzneimittel	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Lockerung der genehmigten Spezifikationsgrenzwerte, die umfangreiche Folgen für die Gesamtqualität der Vorrichtung haben kann			II
d) Streichung eines Spezifikationsparameters, die sich spürbar auf die Gesamtqualität der Vorrichtung auswirkt			II
e) Hinzufügung eines Spezifikationsparameters infolge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2	1, 2, 5	IA

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht auf eine (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II eingegangene) Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte infolge früherer Bewertungen zurückzuführen, soweit die begleitenden Unterlagen nicht bereits im Rahmen eines anderen Verfahrens beurteilt und genehmigt wurden.
2. Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückgehen.
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert.
5. Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und Zusammenfassung der Validierungsdaten
4. Chargenanalysedaten zu zwei Produktionschargen für alle Prüfungen nach der neuen Spezifikation
5. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der prozessbegleitende Parameter nicht signifikant ist oder dass der Parameter veraltet ist
6. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

B.IV.3 Änderung des Prüfverfahrens einer Dosier- oder Verabreichungshilfe für Tierarzneimittel	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens	1, 2	1, 2	IA

b) Andere Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung)	1, 3	1, 2	IA
c) Streichung eines Prüfverfahrens, wenn bereits ein alternatives Prüfverfahren zugelassen ist	4	1	IA

Bedingungen

- Gemäß den einschlägigen Leitlinien wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt; diese Studien belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
- Die Analysemethode sollte unverändert bleiben.
- Neue Prüfmethoden betreffen keine neuartige Nicht-Standardtechnik und keine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
- Ein alternatives Prüfverfahren ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung zum Typ IA/IA(IN) hinzugefügt.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. — bei Tierarzneimitteln — im Format gemäß Band 6B der „Mitteilung an die Antragsteller“) einschließlich einer Beschreibung der Analyse-methode und einer Zusammenfassung der Validierungsdaten
- Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die derzeitige und die vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind; diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens.

B.V. ÄNDERUNGEN EINER ZULASSUNG AUFGRUND ANDERER REGELUNGSVERFAHREN**B.V.a) PMF/VAMF**

B.V.a.1 Aufnahme einer neuen, aktualisierten oder geänderten Plasma-Stammdokumentation in das Zulassungsdossier eines Arzneimittels (PMF-Verfahren der 2. Stufe („2nd step procedure“))	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Erstmalige Aufnahme einer neuen Plasma-Stammdokumentation, die die Eigenschaften des Fertigerzeugnisses berührt			II
b) Erstmalige Aufnahme einer neuen Plasma-Stammdokumentation, die die Eigenschaften des Fertigerzeugnisses nicht berührt		1, 2, 3, 4	IB
c) Aufnahme einer aktualisierten/geänderten Plasma-Stammdokumentation, wobei die Änderungen die Eigenschaften des Fertigerzeugnisses berühren		1, 2, 3, 4	IB
d) Aufnahme einer aktualisierten/geänderten Plasma-Stammdokumentation, wobei die Änderungen die Eigenschaften des Fertigerzeugnisses nicht berühren	1	1, 2, 3, 4	IA_{IN}

Bedingungen

- Für die aktualisierte oder geänderte Plasma-Stammdokumentation wurde eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden EU-Rechtsvorschriften gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG ausgestellt.

Unterlagen

- Erklärung, dass die PMF-Bescheinigung und der Beurteilungsbericht in vollem Umfang für das zugelassene Produkt gelten, dass der PMF-Inhaber dem Zulassungsinhaber (soweit dieser nicht mit dem PMF-Inhaber identisch ist) die PMF-Bescheinigung, den Beurteilungsbericht und das PMF-Dossier übergeben hat, und dass die PMF-Bescheinigung und der Beurteilungsbericht die früheren PMF-Unterlagen für diese Zulassung ersetzen

2. PMF-Bescheinigung und Beurteilungsbericht
3. Eine Erklärung eines Sachverständigen mit einer Darstellung sämtlicher an der zertifizierten PMF vorgenommenen Änderungen und einer Beurteilung ihrer potenziellen Auswirkungen auf das Fertigerzeugnis einschließlich produktspezifischer Risikobewertungen
4. Im Änderungsantrag ist deutlich zwischen der „derzeitigen“ und der „vorgeschlagenen“ PMF-Bescheinigung der EMA (Kodenummer) im Zulassungsdossier zu unterscheiden. Ggf. sind im Antrag auch alle anderen PMF anzugeben, zu denen das Arzneimittel in Beziehung steht, auch wenn sie nicht Gegenstand des Antrags sind.

B.V.a.2 Aufnahme einer neuen, aktualisierten oder geänderten Impfantigen-Stammdokumentation in das Zulassungsdossier eines Arzneimittels (VAMF-Verfahren der 2. Stufe („2nd step procedure“))	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Erstmalige Aufnahme einer neuen Impfantigen-Stammdokumentation			II
b) Aufnahme einer aktualisierten/geänderten Impfantigen-Stammdokumentation, wobei die Änderungen die Eigenschaften des Fertigerzeugnisses berühren		1, 2, 3, 4	IB
c) Aufnahme einer aktualisierten/geänderten Impfantigen-Stammdokumentation, wobei die Änderungen die Eigenschaften des Fertigerzeugnisses nicht berühren	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Bedingungen

1. Für die aktualisierte oder geänderte Impfantigen-Stammdokumentation wurde eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden EU-Rechtsvorschriften gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG ausgestellt.

Unterlagen

1. Erklärung, dass die VAMF-Bescheinigung und der Beurteilungsbericht in vollem Umfang für das zugelassene Produkt gelten, dass der VAMF-Inhaber dem Zulassungsinhaber (falls dieser nicht mit dem VAMF-Inhaber identisch ist) die VAMF-Bescheinigung, den Beurteilungsbericht und das VAMF-Dossier übergeben hat, und dass die VAMF-Bescheinigung und der Beurteilungsbericht die früheren VAMF-Unterlagen für diese Zulassung ersetzen
2. VAMF-Bescheinigung und Beurteilungsbericht
3. Eine Erklärung eines Sachverständigen mit einer Darstellung sämtlicher an der zertifizierten VAMF vorgenommenen Änderungen und mit einer Beurteilung ihrer potenziellen Auswirkungen auf das Fertigerzeugnis einschließlich produktspezifischer Risikobewertungen
4. Im Änderungsantrag ist deutlich zwischen der „derzeitigen“ und der „vorgeschlagenen“ VAMF-Bescheinigung der EMA (Kodenummer) im Zulassungsdossier zu unterscheiden. Ggf. sind im Antrag auch alle anderen VAMF anzugeben, zu denen das Arzneimittel in Beziehung steht, auch wenn sie nicht Gegenstand des Antrags sind.

B.V.b) Befassung

B.V.b.1 Anpassung der Unterlagen über die Qualität entsprechend dem Ergebnis eines Verweisungsverfahrens der Union	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Die Änderung dient der Umsetzung des Ergebnisses der Befassung	1	1, 2	IA _{IN}
b) Die Harmonisierung des Qualitätsdossiers war nicht Teil der Befassung, und die Aktualisierung dient der Harmonisierung.			II

Bedingungen

1. Das Ergebnis erfordert keine weitere Beurteilung.

Unterlagen

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die betreffende Entscheidung bzw. den betreffenden Beschluss der Kommission beizufügen.
2. Die im Verweisungsverfahren durchgeführten Änderungen sollten in den eingereichten Unterlagen klar hervorgehoben sein.

C. ÄNDERUNGEN IN BEZUG AUF UNBEDENKLICHKEIT, WIRKSAMKEIT UND PHARMAKOVIGILANZ**C.I HUMAN- UND TIERARZNEIMITTEL**

C.I.1 Änderungen der Zusammenfassung von Produktmerkmalen, der Etikettierung oder Packungsbeilage, mit denen das Ergebnis eines Verweisungsverfahrens der Union umgesetzt werden soll	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Das Arzneimittel fällt in den definierten Anwendungsbereich des Verfahrens.	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Das Arzneimittel fällt nicht in den definierten Anwendungsbereich des Verfahrens; die Änderungen dienen jedoch der Umsetzung des Verfahrens, und vom Zulassungsinhaber wird die Vorlage weiterer Daten nicht verlangt.		1, 2, 3	IB
c) Das Arzneimittel fällt nicht in den definierten Anwendungsbereich des Verfahrens; die Änderungen dienen jedoch der Umsetzung des Ergebnisses des Verfahrens, und vom Zulassungsinhaber wird die Vorlage weiterer Daten nicht verlangt.		1, 3	II

Bedingungen

1. Mit der Änderung wird der von der Behörde geforderte Wortlaut eingeführt; die Vorlage zusätzlicher Informationen und/oder eine weitere Beurteilung ist jedoch nicht erforderlich.

Unterlagen

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung oder (ggf.) der Mitteilung über das Einvernehmen innerhalb der Koordinierungsgruppe der Länderbehörden (CMDh) ist ein Verweis auf die betreffende Entscheidung bzw. den betreffenden Beschluss der Kommission zusammen mit der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage beizufügen.
2. Eine Erklärung, dass die vorgeschlagene Zusammenfassung der Produktmerkmale sowie die Etikettierung und die Packungsbeilage hinsichtlich der betreffenden Abschnitte mit den entsprechenden Angaben übereinstimmt, die der Entscheidung bzw. dem Beschluss der Kommission bzw. der Mitteilung über das Einvernehmen innerhalb der CMDh beigefügt wurden
3. Überarbeitete Produktinformation

C.I.2 Änderung(en) der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage eines Generikums/Hybridarzneimittels/Biosimilars nach einer Bewertung derselben Änderung des Referenzarzneimittels	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die vom Zulassungsinhaber die Vorlage weiterer Daten nicht verlangt wird		1, 2	IB
b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die der Zulassungsinhaber zur Begründung neue zusätzliche Daten (z. B. Vergleichbarkeit) vorzulegen hat			II

Unterlagen

- Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ggf. ein Antrag der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bzw. ein Antrag der zuständigen nationalen Behörde (NCA) Antrag beizufügen.
- Überarbeitete Produktinformation

C.I.3 Änderungen in der Zusammenfassung von Produktmerkmalen, der Etikettierung oder Packungsbeilage von Humanarzneimitteln entsprechend dem Ergebnis eines Verfahrens im Zusammenhang mit regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) oder mit Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (PASS) oder entsprechend dem Ergebnis der Beurteilung der zuständigen Behörde gemäß den Artikeln 45 oder 46 der Verordnung 1901/2006	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Umsetzung des mit der zuständigen Behörde vereinbarten Wortlauts	1	1, 2	IA _{IN}
b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die der Zulassungsinhaber zur Begründung neue zusätzliche Daten vorzulegen hat		2	II

Bedingungen

- Mit der Änderung wird der von der zuständigen Behörde geforderte Wortlaut eingeführt; die Vorlage zusätzlicher Informationen und/oder eine weitere Beurteilung ist jedoch nicht erforderlich.

Unterlagen

- Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die mit der zuständigen Behörde getroffene Vereinbarung bzw. auf die Beurteilung der zuständigen Behörde beizufügen.
- Überarbeitete Produktinformation

C.I.4 Änderungen der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage infolge neuer qualitätsrelevanter, vorklinischer oder klinischer Daten oder neuer Daten zur Pharmakovigilanz.	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II

Anmerkung: Diese Änderung ist nicht maßgeblich, wenn die neuen Daten im Rahmen von Änderung C.I.13 übermittelt wurden. In diesen Fällen sind die Änderungen der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und/oder der Packungsbeilage durch Änderung C.I.13 abgedeckt.

C.I.5 Änderung des rechtlichen Status eines Arzneimittels für zentral zugelassene Produkte	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Für Generika/Hybridarzneimittel/Biosimilars nach einer genehmigten Änderung des rechtlichen Status des Referenzarzneimittels		1, 2	IB
b) Alle anderen Änderungen des rechtlichen Status			II

Unterlagen

- Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Nachweis der Zulassung der Änderung des rechtlichen Status (z. B. ein Verweis auf die betreffende Entscheidung bzw. den betreffenden Beschluss der Kommission) beizufügen.
- Überarbeitete Produktinformation

Anmerkung: Bei national zugelassenen Arzneimitteln, die über MRP/DCP zugelassen wurden, ist die Änderung des rechtlichen Status auf nationaler Ebene abzuwickeln (nicht über eine MRP-Änderung).

C.I.6 Änderungen der therapeutischen Indikationen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Hinzufügung einer neuen oder Änderung einer genehmigten therapeutischen Indikation			II
b) Streichung einer therapeutischen Indikation			IB

Anmerkung: Wenn die Änderung im Zusammenhang mit der Umsetzung des Ergebnisses eines Verweisungsverfahrens oder — bei einem Generikum/Hybridarzneimittel/Biosimilar — wenn die betreffende Änderung bei dem Referenzprodukt vorgenommen wurde — gilt Änderung C.I.1 bzw. C.I.2.

C.I.7 Streichung	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) einer Darreichungsform		1, 2	IB
b) einer Stärke		1, 2	IB

Unterlagen

- Erklärung, dass die verbleibenden Aufmachungen des Produkts den in der Zusammenfassung der Produktmerkmale enthaltenen Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen
- Überarbeitete Produktinformation

Anmerkung: In Fällen, in denen für eine bestimmte Darreichungsform oder Stärke eine von den Zulassungen für andere Darreichungsformen oder Stärken getrennte Zulassung erteilt wurde, gilt die Streichung dieser Darreichungsform oder Stärke nicht als Änderung, sondern als Rücknahme der Zulassung.

C.I.8 Einführung einer Zusammenfassung eines Pharmakovigilanzsystems für Humanarzneimittel oder Änderungen an einem Pharmakovigilanzsystem für Humanarzneimittel (*)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Einführung einer Zusammenfassung eines Pharmakovigilanzsystems bzw. von Änderungen der QPPV (einschließlich Kontaktinformationen) und/oder von Änderungen des Standorts, an dem sich die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (PSMF) befindet		1, 2	IA _{IN}

Unterlagen

- Zusammenfassung des Pharmakovigilanzsystems bzw. Anpassung der betreffenden Elemente:
 - Nachweis, dass beim Antragsteller eine qualifizierte Person mit Zuständigkeit für den Bereich Pharmakovigilanz verfügbar ist, sowie die vom Antragsteller unterzeichnete Erklärung, dass der Antragsteller über die erforderlichen Mittel zur Erfüllung der in Titel IX der Richtlinie 2001/83/EG genannten Aufgaben und zur Übernahme dort beschriebenen Verantwortung verfügt.
 - Kontaktinformationen der QPPV; Mitgliedstaaten, in denen die QPPV wohnhaft ist und ihrer Tätigkeit nachgeht
 - Standort, an dem sich die PSMF befindet
- PSMF-Nummer (soweit vorhanden)

Anmerkung: Diese Änderung betrifft die Einführung einer PSMF unabhängig davon, ob das technische Dossier der Zulassung eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems (DDPS) enthielt.

Wenn die Datenbank nach Artikel 57 funktionsfähig ist, können Änderungen der QPPV einschließlich Kontaktinformationen (Telefon- und Telefaxnummern, Postanschrift und E-Mail-Adresse) sowie Änderungen des Standorts der PSMF (Straße, Ort, Postleitzahl, Land) auch allein über die Datenbank nach Artikel 57 angepasst werden. (Eine Änderung ist dann nicht erforderlich.)

Wenn der Zulassungsinhaber von der Möglichkeit einer Anpassung der vorstehenden Informationen über die Datenbank nach Artikel 57 Gebrauch macht, muss der Zulassungsinhaber in der Zulassung angeben, dass die entsprechend angepassten Angaben in die Datenbank aufgenommen werden.

(*) Zur Einführung eines neuen Pharmakovigilanzsystems für Tierarzneimittel siehe Abschnitt C.II.7.

C.I.9 Änderungen eines bestehenden Pharmakovigilanzsystems gemäß der detaillierten Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems (DDPS)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung der QPPV und/oder der Kontaktinformationen der QPPV und/oder des Sicherungsverfahrens	1	1	IA _{IN}
b) Änderungen der Unbedenklichkeitsdatenbank und/oder umfangreichere Vertragsänderungen zur Erfüllung der Pharmakovigilanz-Pflichten und/oder Änderung des Standorts, an dem Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durchgeführt werden	1, 2, 3	1	IA _{IN}
c) Andere Änderungen der DDPS, die sich nicht auf die Funktionsweise des Pharmakovigilanzsystems auswirken (z. B. Änderung des Hauptspeicher-/Archivierungsorts oder administrative Änderungen)	1	1	IA
d) Änderungen an einer DDPS nach einer Bewertung derselben DDPS im Hinblick auf ein anderes Arzneimittel desselben Zulassungsinhabers	4	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

1. Das Pharmakovigilanzsystem selbst bleibt unverändert.
2. Das Datenbanksystem wurde (ggf.) validiert.
3. Die Übertragung von Daten aus anderen Datenbanksystemen wurde (ggf.) validiert.
4. Für alle Arzneimittel desselben Zulassungsinhabers wurden die gleichen Änderungen an den DDPS vorgenommen (gleiche endgültige Fassung der DDPS).

Unterlagen

1. Letzte Fassung der DDPS und ggf. letzte Fassung der produktspezifischen Addenda bei Änderungen der QPPV einschließlich a) eines Kurzlebenslaufs der neuen QPPV, b) Nachweis der Registrierung der QPPV bei EudraVigilance und c) eine neue Erklärung des Zulassungsinhabers und der QPPV zu ihrer Verfügbarkeit und zu den Mitteln für die Meldung von Nebenwirkungen; diese Erklärung ist von der neuen QPPV und dem Zulassungsinhaber zu unterzeichnen und muss ggf. auf weitere erforderliche Änderungen (z. B. am Organigramm) hinweisen.

Wenn die QPPV und/oder die Kontaktinformationen der QPPV nicht in einer DDPS enthalten sind oder wenn keine DDPS existiert, braucht keine geänderte DDPS vorgelegt zu werden; in diesem Fall ist allerdings das Antragsformular zu übermitteln.

2. Referenznummer des Antrags/Verfahrens und Produkts, für das die Änderungen akzeptiert wurden.

Anmerkung: Abschnitt C.I.9 betrifft Änderungen an einem bestehenden Pharmakovigilanzsystem 1. für Tierarzneimittel und 2. für Humanarzneimittel, für die noch keine PSMF eingeführt wurde.

Anmerkung zu a): Sobald die Datenbank nach Artikel 57 funktionsfähig ist, können Änderungen der QPPV einschließlich Kontaktinformationen (Telefon- und Telefaxnummern, Postanschrift und E-Mail-Adresse) auch allein über die Datenbank nach Artikel 57 angepasst werden. (Eine Änderung ist dann nicht erforderlich.) Wenn der Zulassungsinhaber von der Möglichkeit einer Anpassung dieser Informationen über die Datenbank nach Artikel 57 Gebrauch macht, muss er in der Zulassung angeben, dass die entsprechend angepassten Angaben in die Datenbank aufgenommen werden.

Anmerkung zu d): Die Bewertung einer DDPS, die als Teil eines Neu-/Erweiterungs-/Änderungsantrags eingereicht wird, kann Anlass für Änderungen dieser DDPS auf Wunsch der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats bzw. der EMA sein. In diesen Fällen können die gleichen Änderungen an den DDPS in anderen Zulassungen desselben Zulassungsinhabers durch Einreichung eines Sammelantrags für eine Änderung des Typs IA_{IN} vorgenommen werden.

C.I.10 Änderung der Häufigkeit und/oder des Zeitpunkts der Vorlage regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) für Humanarzneimittel	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

- Die Änderung der Häufigkeit und/oder des Zeitpunkts für die Vorlage der PSUR wurde mit dem CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel)/der Koordinierungsgruppe der Länderbehörden (CMDh)/der zuständigen nationalen Behörde (NCA) vereinbart.

Unterlagen

- Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die Vereinbarung der zuständigen Behörde (bzw. wenn die Zulassung im zentralisierten Verfahren erteilt wurde, des CHMP) beizufügen.
- Änderung der Häufigkeit und/oder des Zeitpunkts für die Vorlage der PSUR. (Bei im zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimitteln sind sämtliche Anhänge einschließlich des geänderten Anhangs II vorzulegen.)

Anmerkung: Diese Änderung kommt nur dann zum Tragen, wenn die Vorlage von PSUR vorgeschrieben ist und der PSUR-Zyklus in der Zulassung nicht unter Verweis auf die Liste der EU-Referenzzeitpunkte spezifiziert wurde.

C.I.11 Einführung der mit einer Zulassung verbundenen Verpflichtungen und Bedingungen bzw. Änderungen dieser Verpflichtungen und Bedingungen einschließlich des Risikomanagementplans	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Umsetzung des mit der zuständigen Behörde vereinbarten Wortlauts	1	1, 2	IA _{IN}
b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die der Zulassungsinhaber zur Begründung neue zusätzliche Daten vorzulegen hat, wenn eine Beurteilung durch die zuständige Behörde in erheblichem Umfang vorgeschrieben ist (*)			II

Bedingungen

- Mit der Änderung wird der von der Behörde geforderte Wortlaut eingeführt; die Vorlage zusätzlicher Informationen und/oder eine weitere Beurteilung ist jedoch nicht erforderlich.

Unterlagen

- Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die betreffende Entscheidung bzw. den betreffenden Beschluss der zuständigen Behörde beizufügen.
- Anpassung des betreffenden Abschnitts im Dossier.

Anmerkung: Diese Änderung kommt dann zum Tragen, wenn die einzige vorgenommene Änderung die Bedingungen und/oder Verpflichtungen gemäß der Zulassung einschließlich des Risikomanagementplans und der Bedingungen und/oder Verpflichtungen nach Maßgabe der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen und vorbehaltlich der Zulassung betrifft.

(*) Bei Einführung eines von der zuständigen Behörde geforderten Risikomanagementplans ist immer eine umfangreiche Beurteilung erforderlich.

C.I.12 Aufnahme des schwarzen Symbols und Aufnahme von Erläuterungen zu Arzneimitteln in die Liste der Arzneimittel, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist, bzw. Streichung des schwarzen Symbols und von Erläuterungen aus der Liste	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA _{IN}

Bedingungen

- Das Arzneimittel wird in die Liste der Arzneimittel aufgenommen, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist, bzw. das Arzneimittel wird aus dieser Liste gestrichen.

Unterlagen

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die Liste der Arzneimittel beizufügen, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist.

2. Überarbeitete Produktinformation

Anmerkung: Diese Änderung betrifft den Fall, dass die Aufnahme oder Streichung von schwarzen Symbolen oder von Erläuterungen nicht im Rahmen eines sonstigen aufsichtsrechtlichen Verfahrens (z. B. eines Erneuerungs- oder Änderungsverfahrens im Zusammenhang mit den Produktinformationen) erfolgt.

C.I.13 Sonstige Änderungen, die in diesem Anhang nicht anderweitig ausdrücklich genannt werden, und bei denen der zuständigen Behörde Studien vorgelegt werden müssen (*)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II

Anmerkung: Diese Änderung ist im Zusammenhang mit der Änderung einer Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage dann von Belang, wenn die Beurteilung der vorgelegten Daten durch die zuständige Behörde eine Änderung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage zur Folge hat.

Auch bei der Aufnahme der Übereinstimmungserklärung nach Artikel 28 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 kommt diese Änderung zum Tragen (wenn die Anforderungen nach Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 erfüllt sind).

(*) Diese Änderung betrifft keine Änderungen, die nach einem sonstigen Abschnitt dieses Anhangs standardmäßig als Änderungen des Typs IB betrachtet werden können.

C.II TIERARZNEIMITTEL — SPEZIFISCHE ÄNDERUNGEN

C.II.1 Änderungen betreffend eine Änderung oder Hinzufügung einer nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzten Zieltierart	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
C.II.2 Streichung einer (nicht) zur Lebensmittelerzeugung genutzten Zieltierart	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Streichung, die auf einen sicherheitsrelevanten Sachverhalt zurückzuführen ist			II
b) Streichung, die nicht auf einen sicherheitsrelevanten Sachverhalt zurückzuführen ist		1, 2	IB

Unterlagen

1. Begründung für die Streichung der Zieltierart

2. Überarbeitete Produktinformation

C.II.3 Änderungen der Wartezeit für ein Tierarzneimittel	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
C.II.4 Änderungen in Zusammenhang mit dem Austausch oder der Hinzufügung eines Serotyps, Stamms, Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen für einen Tierimpfstoff gegen Vogelgrippe, Maul- und Klauenseuche oder Blauzungenkrankheit	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
C.II.5 Änderungen betreffend den Austausch eines Stamms für einen Tierimpfstoff gegen Pferdegrippe	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II

C.II.6 Änderungen an der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die mit der Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht in Zusammenhang stehen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Verwaltungstechnische Informationen zum Vertreter des Zulassungsinhabers		1	IA _{IN}
b) Sonstige Änderungen		1	IB

Unterlagen

1. Überarbeitete Produktinformation

C.II.7 Einführung eines neuen Pharmakovigilanzsystems,	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) das von der zuständigen nationalen Behörde/EMA nicht für ein anderes Produkt desselben Zulassungsinhabers bewertet wurde,			II
b) das von der zuständigen nationalen Behörde/EMA für ein anderes Produkt desselben Zulassungsinhabers bewertet wurde. (*)		1, 2	IB

Unterlagen

1. Die neue detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems (DDPS)
2. Verweis auf die Anwendung/das Verfahren oder das Produkt, bei dem bzw. bei der die DDPS zuvor beurteilt wurde

(*) Anmerkung: Diese Änderungen betreffen Fälle, in denen der Anwendungsbereich eines bereits bewerteten Pharmakovigilanzsystems für die betreffenden neuen Zulassungen erneut bewertet werden muss (z. B. bei der Übertragung einer Zulassung).

C.II.8 Änderung der Häufigkeit und/oder des Zeitpunkts der Vorlage von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	IA _{IN}

Bedingungen

1. Die Änderung der Häufigkeit und/oder des Zeitpunkts für die Vorlage der PSUR wurde mit der zuständigen Behörde vereinbart.

Unterlagen

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist die betreffende Entscheidung bzw. der betreffende Beschluss der zuständigen Behörde beizufügen.

D. PMF/VAMF

D.1 Änderung des Namens und/oder der Anschrift des Inhabers der VAMF-Bescheinigung	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	IA _{IN}

Bedingungen

1. Der Inhaber der VAMF-Bescheinigung muss dieselbe juristische Person sein.

Unterlagen

1. Ein offizielles Dokument einer relevanten öffentlichen Einrichtung (z. B. einer Handelskammer), aus dem der neue Name oder die neue Anschrift hervorgeht

D.2 Änderung des Namens und/oder der Anschrift des Inhabers der VAMF-Bescheinigung	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	IA _{IN}

Bedingungen

1. Der Inhaber der PMF-Bescheinigung muss dieselbe juristische Person sein.

Unterlagen

1. Ein offizielles Dokument einer relevanten öffentlichen Einrichtung (z. B. einer Handelskammer), aus dem der neue Name oder die neue Anschrift hervorgeht

D.3 Änderung oder Übertragung der derzeitigen PMF-Bescheinigung auf einen neuen Inhaber der PMF-Bescheinigung (d. h. auf eine andere juristische Person)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Unterlagen

1. Ein von beiden Unternehmen unterzeichnetes Dokument mit Name und Anschrift des derzeitigen PMF-Inhabers (Übertragender) und dem Namen und der Anschrift der Person, auf die die Übertragung erfolgt (Übernehmer), sowie mit dem vorgeschlagenen Datum für den Vollzug
2. Kopie der letzten Seite der PMF-Bescheinigung („EMEA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation“)
3. Von beiden Unternehmen unterzeichneter Nachweis der Niederlassung des neuen Inhabers (Auszug aus dem Handelsregister mit englischer Übersetzung)
4. Von beiden Unternehmen unterzeichnete Bestätigung, dass die vollständige PMF-Dokumentation seit der ersten PMF-Bescheinigung an den Übernehmer übertragen wurde
5. Vom Übernehmer unterzeichnetes Bevollmächtigungsschreiben („Letter of Authorisation“) mit den Kontaktdaten der für die Kommunikation zwischen der zuständigen Behörde und dem PMF-Inhaber zuständigen Person
6. Ein vom Übernehmer unterzeichnetes Schreiben mit der Zusicherung („Letter of Undertaking“), ggf. alle noch offenen und verbleibenden Verpflichtungen zu erfüllen

D.4 Änderung des Namens und/oder der Anschrift eines Blutzentrums einschließlich Blut- und Plasmasammelstellen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1, 2	1, 2, 3	IA

Bedingungen

1. Das Blutzentrum muss dieselbe juristische Person sein.
2. Die Änderung muss administrativer Art sein (z. B. Fusion, Übernahme); Änderung des Namens des Blutzentrums/ der Sammelstelle unter der Voraussetzung, dass die Identität des Blutzentrums unverändert bleibt.

Unterlagen

1. Unterzeichnete Erklärung, dass die Änderung im Blutzentrum keine Änderung des Qualitätssystems mit sich bringt
2. Unterzeichnete Erklärung, dass sich die Liste der Sammelstellen nicht ändert
3. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.5 Austausch oder Hinzufügung einer Blut-/Plasmasammelstelle innerhalb eines Blutzentrums, das in der PMF bereits erfasst ist	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2, 3	IB

Unterlagen

1. Epidemiologische Daten für Virenmarker in Zusammenhang mit der Blut-/Plasmasammelstelle, die die drei letzten Jahre abdecken; bei neu eröffneten Stellen oder wenn keine Daten vorliegen, eine Erklärung, dass die epidemiologischen Daten bei den nächsten jährlichen Aktualisierungen nachgeliefert werden
2. Erklärung, dass die Sammelstelle zu den gleichen Bedingungen wie die anderen Sammelstellen des Blutzentrums arbeitet (d. h., wie im Standardvertrag zwischen Blutzentrum und PMF-Inhaber vorgesehen).
3. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossier.

D.6 Streichung oder Änderung des Status (operationell/nichtoperationell) von Zentren/Stellen für die Sammlung von Blut/Plasma oder die Prüfung von Spenden und Plasmapools	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1, 2	1	IA

Bedingungen

1. Der Grund für die Streichung oder Statusänderung sollte nicht mit einem Problem in Verbindung mit der GMP in Zusammenhang stehen.
2. Die Zentren bzw. die Stellen müssen bei einer Änderung des Status von „nichtoperationell“ in „operationell“ die gesetzlichen Inspektionsvorgaben erfüllen.

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.7 Hinzufügung eines neuen Blutzentrums für die Sammlung von Blut/Plasma, das in der PMF nicht enthalten ist	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
D.8 Austausch oder Hinzufügung einer Stelle für die Prüfung von Spenden und/oder Plasmapools innerhalb eines bereits in der PMF enthaltenen Blutzentrums	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2	IB

Unterlagen

1. Erklärung, dass die Prüfungen nach den bereits genehmigten Standardarbeitsanweisungen (SOP) und/oder Prüfmethoden vorgenommen werden
2. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.9 Hinzufügung eines neuen Blutzentrums für die Prüfung von Spenden und/oder Plasmapools, das nicht in der PMF enthalten ist	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
D.10 Austausch oder Hinzufügung eines neuen Blutzentrums oder einer oder mehrerer Stellen, in denen Plasma gelagert wird	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1, 2	IB

Unterlagen

1. Erklärung, dass das Lager nach den gleichen SOP wie das bereits genehmigte Zentrum betrieben wird
2. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.11 Streichung eines Blutzentrums oder einer oder mehrerer Stellen, in denen Plasma gelagert wird	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	IA

Bedingungen

1. Die Streichung sollte nicht mit Problemen bei den GMP in Zusammenhang stehen.

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.12 Austausch oder Hinzufügung einer Organisation, die im Transport von Plasma tätig ist	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1	IB

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers einschließlich einer Liste aller Blutzentren, die die Transportdienste dieser Organisation in Anspruch nehmen, eine Kurzdarstellung des bestehenden Systems, um zu gewährleisten, dass der Transport unter angemessenen Bedingungen (Zeit, Temperatur und Einhaltung der GMP) erfolgt, sowie eine Bestätigung, dass die Transportbedingungen validiert wurden

D.13 Streichung einer Organisation, die im Transport von Plasma tätig ist	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	IA

Bedingungen

1. Die Streichung sollte nicht mit Problemen bei den GMP in Zusammenhang stehen.

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.14 Hinzufügung eines CE-gekennzeichneten Test-Kits für die Prüfung einzelner Spenden als neues Test-Kit oder als Ersatz eines bestehenden Test-Kits	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1, 2	IA

Bedingungen

1. Das neue Test-Kit trägt die CE-Kennzeichnung.

Unterlagen

1. Liste von Teststandorten, an denen das Kit eingesetzt wird
2. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers einschließlich aktualisierter Informationen zu den Tests, wie im „Leitfaden bezüglich der Anforderungen an wissenschaftliche Daten für eine PMF“ gefordert

D.15 Hinzufügung eines nicht CE-gekennzeichneten Test-Kits für die Prüfung einzelner Spenden als neues Test-Kit oder als Ersatz eines bestehenden Test-Kits	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Das neue Test-Kit ist zuvor in der PMF noch für kein Blutzentrum für das Testen von Spenden zugelassen worden			II
b) Das neue Test-Kit wurde bereits in der PMF für andere Blutzentren für das Testen von Spenden zugelassen		1, 2	IA

Unterlagen

1. Liste der Teststellen, in denen das Kit bereits im Einsatz ist, sowie eine Liste der Teststellen, in denen das Kit künftig verwendet werden soll
2. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers einschließlich aktualisierter Informationen zu den Tests, wie im „Leitfaden bezüglich der Anforderungen an wissenschaftliche Daten für eine PMF“ gefordert

D.16 Änderung des Kits/der Methode für das Testen von Pools (Antikörper- oder Antigen- oder NAT-Test)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
D.17 Einführung oder Ausweitung der Sperrlagerung	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	IA

Bedingungen

1. Die Sperrlagerung ist ein strengeres Verfahren (z. B. Freigabe erst nach erneuter Testung der Spender).

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte des PMF-Dossiers einschließlich der Begründung für die Einführung oder Ausweitung der Sperrlagerzeit, der Standorte, an denen die Sperrlagerung erfolgt, und bei Änderungen am Verfahren ein Entscheidungsbaum mit den neuen Bedingungen

D.18 Abschaffung der Sperrlagerung oder Verkürzung ihrer Dauer	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1	IB

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte des PMF-Dossiers

D.19 Austausch oder Hinzufügung von Blutbehältnissen (z. B. Beutel, Flaschen)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Die neuen Blutbehältnisse sind mit der CE-Kennzeichnung versehen.	1, 2	1	IA
b) Die neuen Blutbehältnisse sind nicht mit der CE-Kennzeichnung versehen.			II

Bedingungen

1. Das Behältnis ist mit der CE-Kennzeichnung versehen.
2. Die Qualitätskriterien für das Blut in dem Behältnis bleiben unverändert.

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers einschließlich des Namens des Behältnisses, des Herstellers, der Spezifikation der Antikoagulanslösung; Bestätigung der CE-Kennzeichnung sowie Namen der Blutzentren, in denen das Behältnis verwendet wird

D.20 Änderung bei Lagerung/Transport	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Lagerungs- und/oder Transportbedingungen	1	1	IA
b) Höchstlagerungsdauer für Plasma	1, 2	1	IA

Bedingungen

1. Die Änderung sollte die Anforderungen erhöhen und im Einklang mit den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs für menschliches Plasma für die Fraktionierung stehen.
2. Die Höchstlagerungsdauer ist kürzer als vorher.

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers einschließlich einer detaillierten Beschreibung der neuen Bedingungen, einer Bestätigung der Validierung von Lagerungs-/Transportbedingungen sowie ggf. der Namen der Blutzentren, in denen die Änderung vorgenommen wird

D.21 Einführung von Tests für Virenmarker, wenn diese Einführung erhebliche Auswirkungen auf die Bewertung des Virenriskos haben wird	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
D.22 Änderung der Aufbereitung des Plasmapools (z. B. Herstellungsverfahren, Poolgröße und Lagerung von Plasmapool-Proben)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
		1	IB

Unterlagen

1. Aktualisierte relevante Abschnitte des PMF-Dossiers

D.23 Änderung der Maßnahmen, die zu ergreifen wären, wenn sich nachträglich herausstellen sollte, dass eine oder mehrere Spenden von der Verarbeitung hätten ausgeschlossen werden müssen („look-back“-Verfahren)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II