# VERORDNUNG (EG) Nr. 542/95 DER KOMMISSION

**vom 10. März 1995**

**über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates**

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

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

in Erwägung nachstehender Gründe:

Für die Prüfung von Änderungen einer Zulassung eines Arzneimittels, das gemäß der oben genannten Verordnung zugelassen wurde, sollten angemessene Bestimmungen verabschiedet werden.

Diese sollten auch ein Mitteilungssystem bzw. administrative Verfahren für geringfügige Änderungen umfassen; deshalb muß genau definiert werden, was als geringfügige Änderung zu betrachten ist.

Ferner muß bei Änderungen, die nicht als geringfügig eingestuft werden, unterschieden werden, welche — insbesondere hinsichtlich der Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels — eine solch grundlegende Änderung der Zulassung bewirken, daß ein neuer Zulassungsantrag gestellt werden muß.

Die Bestimmungen dieser Verordnung stehen in Einklang mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel und des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

## Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

*Artikel 1*

(1) In dieser Verordnung wird das Verfahren für die Prüfung von Anträgen auf Änderung einer Zulassung, die gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erteilt wurde, festgelegt.

(2) Diese Verordnung hindert den Zulassungsinhaber nicht daran, bei Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier vorläufige Notfallmaßnahmen zu ergreifen. Der Zulassungsinhaber informiert sofort die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (nachstehend „Agentur" genannt). Sofern die Agentur innerhalb 24 Stunden keine Einwände erhebt, können diese Maßnahmen eingeführt werden, und ein entsprechender Änderungsantrag muß unverzüglich bei der Agentur, zwecks Anwendung der Bestimmungen der Artikel 6 und 7 dieser Verordnung, eingeleitet werden.

*Artikel 2*

Im Sinne dieser Verordnung bedeutet

1. „Änderung einer Zulassung": eine inhaltliche Änderung der in Artikel 6 Absätze 1 und 2 bzw. Artikel 28 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannten Dokumente, und zwar in der Form, wie sie bei der Entscheidung über die Zulassung gemäß Artikel 10 bzw. Artikel 32 der genannten Verordnung bzw. nach Genehmigung früherer Änderungen vorlagen, es sei denn, gemäß Anhang II dieser Verordnung muß ein neuer Zulassungsantrag gestellt werden.

2. „Notfallmaßnahme": eine einstweilige Veränderung der Produktinformationen durch den Zulassungsinhaber, wodurch Indikation(en) und/oder Dosierung und/oder Zielart des Arzneimittels eingeschränkt werden; ferner kann aufgrund neu verfügbarer Informationen, die Rückschlüsse auf die Unbedenklichkeit des Erzeugnisses zulassen, eine Gegenanzeige und/oder Warnung hinzugefügt werden.

*Artikel 3*

(1) a) Eine „geringfügige Änderung" (Typ 1) bedeutet eine Änderung gemäß Artikel 2, die in Anhang I dieser Verordnung aufgelistet ist, sofern die Bedingungen für eine solche Änderung gemäß dem genannten Anhang erfüllt sind.

b) Eine „größere Änderung" (Typ 2) bedeutet eine Änderung gemäß Artikel 2, die nicht als Änderung von Typ 1 im Sinne von Absatz 1 eingestuft werden kann.

[1] ABl. Nr. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 1.

(2) Im Sinne dieser Verordnung werden eine Übertragung der Zulassung auf einen neuen Inhaber — mit Ausnahme der unter Punkt 3 des Anhangs I dieser Verordnung beschriebenen Situationen — und Änderungen der Höchstmenge für Rückstände (MRL) nicht als Änderung gemäß Artikel 2 Absatz 1 betrachtet.

## Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen

*Artikel 4*

(1) Bei einer Änderung vom Typ 1 stellt der Zulassungsinhaber einen Antrag bei der Agentur; beigefügt werden Unterlagen, aus denen hervorgeht, daß die Bedingungen des Anhangs I dieser Verordnung für die beantragte Änderung erfüllt sind, sowie sämtliche Unterlagen, die aufgrund des Antrags geändert wurden.

(2) Ein Antrag nach Absatz 1 darf nicht mehr als eine Änderung der Zulassung betreffen. Wenn jedoch eine Zulassung mehrfach geändert werden soll, wird für jede dieser Änderungen ein Antrag gemäß Absatz 1 gestellt; in jedem dieser Anträge wird auf den anderen Antrag (die anderen Anträge) verwiesen.

(3) Wenn eine Änderung der Zulassung eine oder mehrere weitere Änderungen nach sich zieht, kann abweichend von den Bestimmungen von Absatz 2 für all diese Änderungen ein einziger Antrag gestellt werden. In diesem Antrag wird das Verhältnis zwischen der Hauptänderung und den nachfolgenden Änderungen beschrieben.

(4) Ein Antrag gemäß Absatz 1 ist nur dann gültig, wenn er die Bestimmungen dieses Artikels erfüllt und die in den geltenden Gemeinschaftsvorschriften festgelegte Gebühr entrichtet wurde.

*Artikel 5*

(1) Wenn die Agentur dem Zulassungsinhaber nicht innerhalb von 30 Tagen nach Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags nach Artikel 4 die in Absatz 4 vorgesehene Mitteilung zukommen läßt, kann davon ausgegangen werden, daß der Änderungsantrag angenommen wurde.

(2) Die Agentur wird die Kommission innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist über die Änderung der Zulassung unterrichten. Die Kommission wird nötigenfalls die Entscheidung gemäß Artikel 10 bzw. Artikel 32 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 ändern. Die geänderte Entscheidung gilt rückwirkend ab dem ersten Tag nach Ablauf der in Absatz 1 genannten Frist.

(3) Sofern nötig, wird das in den Artikeln 12 und 34 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannte Arzneimittelregister der Gemeinschaft aktualisiert.

(4) Wenn nach Ansicht der Agentur der Antrag nicht genehmigt werden kann, sendet sie innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist dem Zulassungsinhaber eine Mitteilung, in der die Gründe für ihren Standpunkt dargelegt werden;

a) der Zulassungsinhaber kann innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der genannten Mitteilung den Antrag so ändern, daß die in der Mitteilung geäußerten Einwände angemessen berücksichtigt sind. In diesem Fall gelten für den geänderten Antrag die Bestimmungen der Absätze 1, 2 und 3; es wird davon ausgegangen, daß alle in Artikel 4 vorgesehenen Anträge auf gleiche Art geändert wurden;

b) wenn der Zulassungsinhaber den Antrag nicht gemäß den Bestimmungen von Buchstabe a) ändert bzw. ändern kann, wird davon ausgegangen, daß alle Anträge abgelehnt werden.

## Genehmigungsverfahren für größere Änderungen

*Artikel 6*

(1) Für eine Änderung vom Typ 2 stellt der Zulassungsinhaber bei der Agentur einen Antrag, dem sämtliche in Artikel 2 Absatz 1 dieser Verordnung genannten relevanten Angaben und Unterlagen beigefügt sind.

Ferner sind mit dem Antrag folgende Unterlagen vorzulegen:

— die Daten zur Begründung der beantragten Änderung;
— alle aufgrund des Antrags geänderten Unterlagen;
— eine Ergänzung oder Aktualisierung des (der) bestehenden Sachverständigengutachten(s), worin die beantragte Änderung berücksichtigt wird.

(2) Ein Antrag nach Absatz 1 darf nicht mehr als eine Änderung der Zulassung betreffen. Wenn jedoch eine Zulassung mehrfach geändert werden soll, wird für jede dieser Änderungen ein Antrag gemäß Absatz 1 gestellt; in jedem dieser Anträge wird auf den anderen Antrag (die anderen Anträge) verwiesen.

(3) Wenn eine Änderung der Zulassung eine oder mehrere weitere Änderungen nach sich zieht, kann abweichend von den Bestimmungen von Absatz 2 für all diese Änderungen ein einziger Antrag gestellt werden. In diesem Antrag wird das Verhältnis zwischen der Hauptänderung und den nachfolgenden Änderungen beschrieben.

(4) Ein Antrag gemäß Absatz 1 ist nur dann gültig, wenn er die Bestimmungen dieses Artikels erfüllt und die in den geltenden Gemeinschaftsvorschriften festgelegte Gebühr entrichtet wurde.

*Artikel 7*

(1) Der zuständige Ausschuß der Agentur gibt innerhalb von 60 Tagen nach Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags gemäß Artikel 6 eine Stellungnahme ab.

(2) Innerhalb dieser Frist kann der zuständige Ausschuß den Zulassungsinhaber einmalig um Angaben ersuchen, die die gemäß Artikel 6 bereits vorgelegten

Informationen ergänzen. In diesem Fall wird die Frist um weitere 60 Tage verlängert. Der zuständige Ausschuß kann die Frist auf eigene Initiative oder auf Antrag des Zulassungsinhabers für einen von ihm festgesetzten Zeitraum verlängern.

*Artikel 8*

(1) Wenn der zuständige Ausschuß eine befürwortende Stellungnahme abgibt, unterrichtet die Agentur den Zulassungsinhaber und die Kommission entsprechend und übermittelt der Kommission die an der Zulassung vorzunehmenden Änderungen und die in Artikel 9 Absatz 3 und Artikel 31 Absatz 3 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannten Unterlagen.

(2) Wenn der zuständige Ausschuß eine ablehnende Stellungnahme abgibt, gilt das Widerspruchsverfahren gemäß Artikel 9 Absätze 1 und 2 bzw. Artikel 31 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

(3) Die Entscheidung zur Änderung der Zulassung erfolgt gemäß dem Verfahren nach Artikel 10 bzw. Artikel 32 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

(4) Das in den Artikeln 12 und 34 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 genannte Arzneimittelregister der Gemeinschaft wird nötigenfalls aktualisiert.

*Artikel 9*

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

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

Brüssel, den 10. März 1995

*Für die Kommission*

Martin BANGEMANN

*Mitglied der Kommission*

*ANHANG I*

## GERINGFÜGIGE ÄNDERUNGEN (TYP I) EINER ZULASSUNG GEMÄSS ARTIKEL 3 ABSATZ 1

**Einleitung**

A. Abweichend gilt für Arzneimittel, die unter den Anwendungsbereich der Richtlinien 89/342/EWG (1), 89/381/EWG (2), 90/677/EWG (3) des Rates oder unter den Anwendungsbereich von Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, für die geringfügigen Änderungen Nrn. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 und 30 (siehe unten) das Verfahren nach den Artikeln 6 bis 8 dieser Verordnung.

B. Wenn eine Änderung eine Aktualisierung der Produktinformationen (Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale, Etikettierung, Packungsbeilage ) erfordert, wird dies als Teil der Änderung betrachtet ; die Frist für die entsprechende Aktualisierung wird zum Zeitpunkt der Genehmigung der Änderung mit der Agentur abgesprochen.

1. *Inhaltliche Änderung der Herstellungszulassung*

   Bedingung : Die von der zuständigen Kontrollbehörde genehmigte Herstellungserlaubnis muß den zuständigen Behörden vorgelegt werden.

2. *Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels (erfundene oder gebräuchliche Bezeichnung)*

   Bedingungen : Die Gefahr einer Verwechslung mit Bezeichnungen anderer Arzneimittel muß vermieden werden ; wenn es sich um eine gebräuchliche Bezeichnung handelt, ist die Änderung in folgender Reihenfolge durchzuführen : von der gebräuchlichen Bezeichnung zur Bezeichnung des Arzneibuchs bzw. zur internationalen Freibezeichnung.

3. *Änderung des Namens und/oder der Anschrift des Zulassungsinhabers* (siehe Artikel 4 Buchstabe a) der Richtlinie 65/65/EWG des Rates (4) bzw. Artikel 5 Buchstabe a) der Richtlinie 81/851/EWG des Rates (5)).

   Bedingung : Der Zulassungsinhaber bleibt die gleiche Person.

4. *Ersatz eines Hilfsstoffs durch einen vergleichbaren Hilfsstoff (mit Ausnahme von Adjuvantia für Impfstoffe und Hilfsstoffen biologischen Uhrsprungs)*

   Bedingung : Gleiche Wirkungsmerkmale, unverändertes Auflösungsprofil bei festen Dosierungsformen.

5. *Streichen eines Farbstoffs oder Ersetzen eines Farbstoffs durch einen anderen*

6. *Hinzufügen, Streichen oder Ersetzen eines Geschmacksstoffs*

   Bedingung : Der vorgeschlagene Geschmacksstoff muß die Bestimmungen der Richtlinie 88/388/EWG des Rates (6) erfüllen.

7. *Änderung des Gewichts der Überzugschicht von Tabletten oder Änderung des Gewichts von Kapselhülsen*

   Bedingung : Unverändertes Auflösungsprofil.

8. *Änderung der qualitativen Zusammensetzung der Primärverpackung*

   Bedingungen : Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muß hinsichtlich der relevanten Eigenschaften mit dem genehmigten Material zumindest gleichwertig sein ; die Änderung darf keine sterilen Erzeugnisse betreffen.

9. *Streichung einer Indikation*

   Bedingungen : Aufgrund der Pharmakovigilanzdaten sowie der Daten der vorklinischen Unbedenklichkeit und der Qualität bestehen keine Bedenken hinsichtlich der Unbedenklichkeit einer weiteren Verwendung des Arzneimittels. Dies ist zu begründen.

10. *Streichen eines Verabreichungsweges*

    Bedingung : Aufgrund der Pharmakovigilanzdaten sowie der Daten der vorklinischen Unbedenklichkeit und der Qualität bestehen keine Bedenken hinsichtlich der Unbedenklichkeit einer weiteren Verwendung des Arzneimittels. Dies ist zu begründen.

(1) ABl. Nr. L 142 vom 25. 5. 1989, S. 14.
(2) ABl. Nr. L 181 vom 28. 6. 1989, S. 44.
(3) ABl. Nr. L 373 vom 31. 12. 1990, S. 26.
(4) ABl. Nr. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369/65.
(5) ABl. Nr. L 317 vom 6. 11. 1981, S. 7.
(6) ABl. Nr. L 184 vom 15. 7. 1988, S. 61.

11. *Andere(r) Hersteller des Wirkstoffs*

Bedingung: Spezifikationen sowie Herstellungs- und Qualitätskontrollverfahren entsprechen den genehmigten Spezifikationen und Verfahren, oder für den Wirkstoff wird ein Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt.

12. *Geringfügige Änderung des Herstellungsverfahrens für den Wirkstoff*

Bedingungen: Die Spezifikationen werden nicht negativ beeinflußt; unveränderte physikalische Eigenschaften, keine neuen Verunreinigungen oder Änderungen des Grads der Verunreinigung, die weitergehende Unbedenklichkeitsstudien erfordern würden.

13. *Chargengröße des Wirkstoffs*

Bedingung: Aufgrund der Chargendaten muß deutlich sein, daß die Änderung einen bestehenden Herstellungsprozeß oder die Qualität des Wirkstoffes nicht beeinträchtigt.

14. *Änderung der Spezifikationen des Wirkstoffs*

Bedingungen: Die Spezifikationen müssen verschärft werden, oder es müssen neue Prüfungen und Grenzwerte hinzukommen.

15. *Geringfügige Änderungen bei der Herstellung des Arzneimittels*

Bedingungen: Die Spezifikationen des Arzneimittels werden nicht negativ beeinflußt; das neue Verfahren muß zu einem Erzeugnis führen, das hinsichtlich aller Qualitäts-, Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsaspekte identisch ist.

16. *Änderung der Chargengröße des Fertigproduktes*

Bedingung: Die Veränderung darf einen bestehenden Herstellungsprozeß nicht beeinträchtigen.

17. *Änderung der Spezifikation des Arzneimittels*

Bedingung: Die Spezifikationen müssen verschärft werden, oder es müssen neue Prüfungen und Grenzwerte hinzukommen.

18. *Synthese oder Gewinnung von Hilfsstoffen, die nicht in das Arzneibuch aufgenommen sind und die in den Originalunterlagen beschrieben wurden*

Bedingungen: Die Spezifikationen werden nicht negativ beeinflußt; keine neuen Verunreinigungen oder Änderungen des Grads der Verunreinigung, die weitergehende Unbedenklichkeitsstudien erfordern würden; keine Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften.

19. *Änderung der Spezifikation von Hilfsstoffen des Arzneimittels (ausschließlich Adjuvantia für Impfstoffe)*

Bedingung: Die Spezifikationen müssen verschärft werden, oder es müssen neue Prüfungen und Grenzwerte hinzukommen.

20. *Verlängerung der bei der Zulassung festgelegten Haltbarkeitsdauer*

Bedingungen: Das Protokoll, das bei Erteilung der Zulassung genehmigt wurde, wurde durch Stabilitätsstudien ergänzt; durch die Studien muß nachgewiesen werden können, daß die vereinbarten Haltbarkeitsspezifikationen immer noch erfüllt werden; die Haltbarkeitsdauer darf fünf Jahre nicht überschreiten.

21. *Änderung der Haltbarkeitsdauer nach dem ersten Öffnen*

Bedingung: Durch Studien muß nachgewiesen werden können, daß die vereinbarten Haltbarkeitsspezifikationen immer noch erfüllt werden.

22. *Änderungen der Haltbarkeitsdauer nach Rekonstituierung*

Bedingung: Anhand von Studien muß nachgewiesen werden können, daß die vereinbarten Haltbarkeitsspezifikationen des rekonstituierten Erzeugnisses immer noch erfüllt werden.

23. *Änderung der Lagerungsbedingungen*

Bedingung: Das Protokoll, das bei Erteilung der Zulassung genehmigt wurde, wurde durch Stabilitätsstudien ergänzt; durch die Studien muß nachgewiesen werden können, daß die vereinbarten Haltbarkeitsspezifikationen immer noch erfüllt werden.

24. *Änderung des Prüfverfahrens für den Wirkstoff*

Bedingung : Durch eine Validierung der Prüfmethode muß nachgewiesen werden können, daß das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.

25. *Änderung der Verfahren zur Prüfung des Arzneimittels*

Bedingungen : Die Arzneimittelspezifikationen werden nicht negativ beeinflußt ; durch eine Validierung der Prüfmethode kann nachgewiesen werden, daß das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.

26. *Änderungen aufgrund von Arzneibuchergänzungen* (1)

Bedingung : Einziger Anlaß für die Änderung ist die Erfüllung der neuen Bestimmungen.

27. *Änderung der Prüfverfahren für Hilfsstoffe, die nicht in das Arzneibuch aufgenommen sind*

Bedingung : Durch eine Validierung der Prüfmethode muß nachgewiesen werden können, daß das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.

28. *Änderung des Prüfverfahrens für die Primärverpackung*

Bedingung : Durch eine Validierung der Prüfmethode muß nachgewiesen werden können, daß das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.

29. *Änderung des Prüfverfahrens für Vorrichtungen zur Verabreichung des Arzneimittels*

Bedingung : Durch eine Validierung der Prüfmethode muß nachgewiesen werden können, daß das neue Prüfverfahren dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist.

30. *Änderung der Verpackungsgröße eines Tierarzneimittels*

Bedingungen : Die Spezifikationen des Arzneimittels werden nicht beeinflußt ; die neue Größe ist mit dem Dosierungsschema und der Dauer der Verabreichung, die in der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale genehmigt wurden, vereinbar ; die Änderung betrifft keine parenteralen Zubereitungen.

31. *Änderung der Form des Behältnisses*

Bedingungen : Unveränderte Qualität und Stabilität des Erzeugnisses in dem Behältnis, keine veränderte Wechselwirkung zwischen Behältnis und Erzeugnis.

32. *Änderung von Aufdruck, Form oder anderen Prägungen (Ausnahme Teilungskerbe) von Tabletten oder Kapselaufdrucken*

Bedingung : Neue Markierungen dürfen keine Verwechslung mit anderen Tabletten oder Kapseln zur Folge haben.

33. *Änderung der Abmessungen von Tabletten, Kapseln, Zäpfchen oder Pessaren ohne Änderung der quantitativen Zusammensetzung und der durchschnittlichen Masse*

Bedingung : Unverändertes Auflösungsprofil.

---

(1) In Fällen, in denen die Zulassung sich auf die gegenwärtige Ausgabe des Arzneibuchs bezieht, ist keine Notifizierung erforderlich, vorausgesetzt, daß die Änderung innerhalb von 6 Monaten nach Annahme der revidierten Monographie erfolgt.

*ANHANG II*

**Änderungen einer Zulassung, die einen neuen Antrag gemäß Artikel 2 erfordern**

Durch bestimmte Änderungen einer Zulassung werden die Zulassungsbedingungen so grundlegend geändert, daß sie nicht als Änderung im Sinne des Artikels 15 Absatz 4 oder des Artikels 37 Absatz 4 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 betrachtet werden können. Für diese unten aufgeführten Änderungen muß ein neuer Zulassungsantrag gestellt werden. Die Bestimmungen von Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG und Artikel 5 der Richtlinie 81/851/EWG bleiben von diesem Anhang unberührt. Bei der Beurteilung eines neuen Zulassungsantrags prüft die Agentur auch, ob die frühere Zulassung gemäß den Rechtsvorschriften der Gemeinschaft widerrufen werden sollte.

**Änderungen, die einen neuen Antrag erfordern**

1. *Änderungen bei dem (den) Wirkstoff(en)*

   i) Hinzufügen eines oder mehrerer Wirkstoffe(s), einschließlich antigener Bestandteile für Impfstoffe;

   ii) Streichen eines oder mehrerer Wirkstoffe(s), einschließlich antigener Bestandteile für Impfstoffe;

   iii) quantitative Änderungen des Wirkstoffs (der Wirkstoffe);

   iv) Ersetzen des (der) Wirkstoffe(s) durch ein(en) anderen (anderes) Salz/Ester-Komplex/Derivat (mit gleicher Wirkungskomponente);

   v) Ersetzen durch ein anderes Isomer oder eine andere Isomermischung bzw. Ersetzen einer Mischung durch ein isoliertes Isomer (z. B. Ersetzen eines Racemate durch ein einzelnes Enantiomer);

   vi) Ersetzen eines biologischen Stoffes oder eines biotechnologischen Erzeugnisses durch ein Erzeugnis mit einer anderen Molekularstruktur; Änderung des bei der Herstellung des Antigen-/Ursprungsmaterials verwendeten Vektors, einschließlich der Verwendung einer Stammzellbank aus der anderen Quelle;

   vii) ein neuer Ligand bzw. Kopplungsmechanismus für ein radioaktives Arzneimittel.

2. *Änderungen therapeutischer Indikationen* [1]

   i) Hinzufügen einer Indikation in einem anderen therapeutischen Bereich (Behandlung, Diagnose oder Prophylaxe);

   ii) Verlagerung der Indikation in einen anderen therapeutischen Bereich (Behandlung, Diagnose oder Prophylaxe).

3. *Änderungen der Stärke, der pharmazeutischen Form und des Verabreichungswegs* [2]

   i) Änderung der Bioverfügbarkeit;

   ii) pharmakokinetische Änderung, z. B. Änderung der Freigabedosis;

   iii) Hinzufügen einer neuen Stärke;

   iv) Änderung einer pharmazeutischen Form oder Hinzufügen einer neuen pharmazeutischen Form;

   v) Hinzufügen eines neuen Verabreichungsweges.

4. *Andere spezifische Änderungen für Tierarzneimittel, die dazu bestimmt sind, Lebensmittel liefernden Tieren verabreicht zu werden*

   i) Änderung der Zieltierart oder Hinzufügen einer neuen Zieltierart;

   ii) Verkürzen der Wartezeit bei Arzneimitteln für Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen.

---

[1] Der therapeutische Bereich wird als dritte Stufe des Anatomie-/Therapie-/Chemie-Codes (A.T.C./A.T.C. Vet) definiert.
[2] Bei der parentalen Verabreichung muß zwischen intraarterieller, intravenöser, intramuskulärer, subkutaner und anderer Verabreichung unterschieden werden. Bei der Verabreichung an Geflügel werden die respiratorische, orale und okulare (Zerstäubung) Impfung als gleichwertige Verabreichungswege betrachtet.