VERORDNUNG (EG) Nr. 541/95 DER KOMMISSION

vom 10. März 1995

über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (2), insbesondere auf Artikel 15,

gestützt auf die Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel (3), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/40/EWG (4), insbesondere auf Artikel 15,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Es werden angemessene Bestimmungen benötigt für die Prüfung von Änderungen der Zulassung von Arzneimitteln, für die Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 7 und Artikel 7a) der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (5), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG, gemäß Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 75/319/EWG bzw. gemäß Artikel 8, Artikel 8a und Artikel 17 Absatz 4 der Richtlinie 81/851/EWG in Anspruch genommen wurden, sowie für Arzneimittel, bei denen auf die Verfahren gemäß den Artikeln 13 und 14 der Richtlinie 75/319/EWG bzw. gemäß den Artikeln 21 und 22 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen wurde.

Diese Bestimmungen sollten auch für die Prüfung von Anträgen auf Änderung einer Zulassung gelten, die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie (6), geprüft wurden.

Für geringfügige Änderungen sollten ein Mitteilungssystem oder administrative Verfahren geschaffen werden, d. h. es muß genau definiert werden, was geringfügige Änderungen sind.

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

Diese Verordnung steht 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 geregelt für die Prüfung von Anträgen auf Änderung der Zulassung von Arzneimitteln, die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG geprüft wurden, von Arzneimitteln, für die Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 7 und Artikel 7a der Richtlinie 65/65/EWG, gemäß Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 75/319/EWG bzw. gemäß Artikel 8, Artikel 8a und Artikel 17 Absatz 4 der Richtlinie 81/851/EWG in Anspruch genommen wurden, sowie für Arzneimittel, bei denen auf die Verfahren gemäß den Artikeln 13 und 14 der Richtlinie 75/319/EWG bzw. gemäß den Artikeln 21 und 22 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen wurde.

(2) Diese Verordnung hindert den Zulassungsinhaber nicht daran, bei Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier vorläufige Notfallmaßnahmen zu ergreifen. Sofern die zuständigen Behörden keine unmittelbaren Einwände erheben, werden diese Maßnahmen den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats (der Mitgliedstaaten), in dem (denen) das Arzneimittel zugelassen wurde, innerhalb von 24 Stunden nach ihrem Einleiten zwecks Anwendung der Bestimmungen dieser Verordnung mitgeteilt.

Artikel 2

Im Sinne dieser Verordnung bedeutet

1. Änderung einer Zulassung:

   — für Humanarzneimittel eine inhaltliche Änderung der in Artikel 4 und 4a der Richtlinie 65/65/EWG, im Anhang der Richtlinie 75/318/EWG und in

(1) ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13.
(2) ABl. Nr. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 22.
(3) ABl. Nr. L 317 vom 6. 11. 1981, S. 1.
(4) ABl. Nr. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 31.
(5) ABl. Nr. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369/65.
(6) ABl. Nr. L 15 vom 17. 1. 1987, S. 38.

Artikel 2 der Richtlinie 75/319/EWG genannten Unterlagen, und zwar in der Form, wie sie bei der Entscheidung über die Zulassung bzw. nach Genehmigung früherer Änderungen vorlagen;

— für Tierarzneimittel eine inhaltliche Änderung der in den Artikeln 5, 5a und 7 der Richtlinie 85/851/EWG genannten Unterlagen, und zwar in der Form, wie sie bei der Entscheidung über die Zulassung bzw. nach Genehmigung früherer Änderungen vorlagen;

dies gilt nicht, wenn gemäß Anhang II dieser Verordnung ein neuer Zulassungsantrag gestellt werden muß.

2. Referenzmitgliedstaat: der Mitgliedstaat, der für ein bestimmtes Arzneimittel den Beurteilungsbericht vorgelegt hat, der als Grundlage für die in Artikel 1 dieser Verordnung vorgesehenen Gemeinschaftsverfahren diente, bzw. der Mitgliedstaat, den der Zulassungsinhaber hinsichtlich der Anwendung dieser Verordnung auswählte.

3. Vorläufige 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 I) bedeutet eine Änderung gemäß Artikel 2, die in Anhang I dieser Verordnung aufgeführt ist, sofern die Bedingungen für eine solche Änderung gemäß dem genannten Anhang erfüllt sind.

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

(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) a) Bei Beantragung einer Änderung vom Typ I wird den zuständigen Behörden der verschiedenen Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen wurde, gleichzeitig ein identischer Antrag vorgelegt; diesem werden Unterlagen, durch die nachgewiesen wird, daß die Bedingungen des Anhangs I dieser Verordnung für die beantragte Änderung erfüllt sind, sowie sämtliche Unterlagen, die aufgrund des Antrags geändert wurden, beigefügt.

b) Die oben genannten Unterlagen enthalten eine Liste der von dem Änderungsantrag betroffenen Mitgliedstaaten und geben den Referenzmitgliedstaat für das betreffende Arzneimittel an.

(2) Die betroffenen Mitgliedstaaten unterrichten daraufhin den Referenzmitgliedstaat über den Erhalt des Antrags. Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet die betroffenen Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber über das Datum, an dem das entsprechende Verfahren eingeleitet wird.

(3) 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 (die) anderen Antrag (Anträge) verwiesen.

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

(5) Ein Antrag gemäß Absatz 1 ist nur dann gültig, wenn er die Bestimmungen dieses Artikels erfüllt und die in den einschlägigen nationalen Regelungen festgelegten Gebühren entrichtet werden.

Artikel 5

(1) Wenn die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats innerhalb von 30 Tagen nach Einleitung des Verfahrens dem antragstellenden Zulassungsinhaber nicht die in Absatz 2 vorgesehene Mitteilung übermittelt hat, kann davon ausgegangen werden, daß der Änderungsantrag von allen Mitgliedstaaten, die den Antrag erhalten haben, angenommen wurde.

(2) Wenn eine der zuständigen nationalen Behörden den Änderungsantrag nicht akzeptieren kann, teilt die Behörde dem Referenzmitgliedstaat innerhalb von 20 Tagen nach Einleitung des Verfahrens die objektiven Gründe für ihre Ablehnung mit. Der Referenzmitgliedstaat übermittelt vor Ablauf der in Absatz 1 genannten Frist dem antragstellenden Zulassungsinhaber eine begründete Mitteilung;

a) der Zulassungsinhaber kann innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der genannten Mitteilung den Antrag einmalig ändern, so daß die in der Mitteilung geäußerten Einwände angemessen berücksichtigt sind. In

diesem Fall gelten für den geänderten Antrag die Bestimmungen dieses Artikels; 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, wird davon ausgegangen, daß alle Anträge abgelehnt werden. Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats wird daraufhin den Zulassungsinhaber und die anderen betroffenen zuständigen Behörden über die Ablehnung unterrichten.

(3) Innerhalb von 10 Tagen nach Abschluß des Verfahrens gemäß Absatz 2 kann sich der Zulassungsinhaber, sofern die Ablehnung seines Antrags auf unterschiedliche Standpunkte der zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten zurück zu führen ist, mit der Angelegenheit zwecks Anwendung von Artikel 15 letzter Absatz der Richtlinie 75/319/EWG bzw. Artikel 23 letzter Absatz der Richtlinie 81/851/EWG an die Agentur wenden.

Genehmigungsverfahren für größere Änderungen

Artikel 6

(1) a) Für eine Änderung vom Typ II wird den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen wurde, ein identischer Antrag vorgelegt. Dem Antrag müssen die nach Artikel 2 Punkt 1 dieser Verordnung relevanten Angaben und Unterlagen beigefügt werden.

Ferner sind mit den 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.

b) Die oben genannten Unterlagen enthalten eine Liste der von dem Änderungsantrag betroffenen Mitgliedstaaten und geben den Referenzmitgliedstaat für das betreffende Arzneimittel an.

(2) Die betroffenen Mitgliedstaaten unterrichten daraufhin den Referenzmitgliedstaat über den Erhalt des Antrags. Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet die betroffenen Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber über das Datum, an dem das Verfahren eingeleitet wird.

(3) 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 (die) anderen Antrag (Anträge) Bezug genommen.

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

(5) Ein Antrag gemäß Absatz 1 ist nur dann gültig, wenn er die Bestimmungen dieses Artikels erfüllt und die in den einschlägigen nationalen Regelungen festgelegten Gebühren entrichtet werden.

Artikel 7

(1) Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats erstellt innerhalb von 60 Tagen nach Einleitung des Verfahrens einen Beurteilungsbericht und einen Entscheidungsentwurf, die den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt werden.

(2) Innerhalb dieser Frist kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats den Zulassungsinhaber einmalig um Angaben ersuchen, die die gemäß Artikel 6 bereits vorgelegten Informationen ergänzen. In diesem Fall kann der Referenzmitgliedstaat die Frist auf eigene Initiative oder auf Antrag des Zulassungsinhabers um bis zu 60 Tage verlängern.

(3) Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Entscheidungsentwurfs und des Beurteilungsberichts nehmen die anderen nationalen zuständigen Behörden diesen Entscheidungsentwurf an und unterrichten die zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats entsprechend.

(4) Jede von dem Änderungsantrag betroffene zuständige Behörde erläßt eine Entscheidung, die mit dem in Absatz 3 vorgesehenen Entscheidungsentwurf in Einklang steht. Die nationalen Entscheidungen treten an dem Tag in Kraft, auf den sich die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats und der Zulassungsinhaber geeinigt haben.

(5) Falls innerhalb der in Absatz 3 vorgesehenen Frist eine oder mehrere zuständige Behörde(n) einer gegenseitigen Anerkennung des Entscheidungsentwurfs der zuständigen Behörde des Referenzmitgliedstaats nicht zustimmen kann (können), gelten die Bestimmungen von Artikel 15 letzter Absatz der Richtlinie 75/319/EWG bzw. von Artikel 23 letzter Absatz der Richtlinie 81/851/EWG.

Artikel 8

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) oder 90/677/EWG (3) des Rates bzw. der Liste A der Richtlinie 87/22/EWG 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 und 7 dieser Verordnung.

B. Wenn eine Änderung eine Aktualisierung der Produktinformationen (Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale, Etikettierung, Packungsbeilage und/oder Werbung) erfordert, wird dies als Teil der Änderung betrachtet; die Frist für die entsprechende Aktualisierung muß zum Zeitpunkt der Genehmigung der Änderung mit der zuständigen Behörde abgesprochen werden.

1. *Inhaltliche Änderung der Herstellungszulassung*

   Bedingung: Die von der zuständigen Kontrollbehörde genehmigte Neuzulassung muß der Agentur 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 Arzneimittelbuchs bzw. zur internationalen Freibezeichnung.

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

   Bedingung: Der Zulassungsinhaber bleibt die gleiche Person.

4. *Ersetzen eines Hilfsstoffs durch einen vergleichbaren Hilfsstoff (ausschließlich Adjuvantia für Impfstoffe)*

   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 (4) 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*

   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.

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. 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*

Bedingung: 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 konsistenten Herstellungsprozeß oder die physikalischen Eigenschaften nicht beeinträchtigt.

14. *Änderung der Spezifikationen des Wirkstoffs*

Bedingung: 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 Enderzeugnisses*

Bedingung: Die Änderung darf einen konsistenten 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 Recovery 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 weitere 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: Durch 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 Verabreichungsdauer, 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 Markierungen (Ausnahme Ritzlinie) von Tabletten oder Kapselaufdrucken*

Bedingung : Neue Markierungen dürfen keine Verwechslung mit anderen Tabletten oder Kapseln bewirken.

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 von Artikel 15 der Richtlinie 75/319/EWG bzw. im Sinne von Artikel 23 der Richtlinie 81/851/EWG 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 das frühere Arzneimittel gemäß den Rechtsvorschriften der Gemeinschaft aus dem Verkehr gezogen 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 (bei gleichem therapeutischen Anteil);

   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 Stammelzellbank 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. *Änderungen von Tierarzneimitteln*

   i) Änderung der Zieltierart oder Hinzufügen einer neuen Zieltierart;

   ii) Verkürzung der Wartezeit bei Arzneimitteln für Tiere, die als Nahrungsmittelproduzenten genutzt werden.

---

[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.