

II

(Mitteilungen)

MITTEILUNGEN DER ORGANE, EINRICHTUNGEN UND SONSTIGEN STELLEN
DER EUROPÄISCHEN UNION

EUROPÄISCHE KOMMISSION

**Mitteilung der Kommission — Ausführliche Leitlinien für die verschiedenen Kategorien von
Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln**

(2010/C 17/01)

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 als „Änderungsverordnung“ bezeichnet, wurde am 12. Dezember 2008 im Amtsblatt veröffentlicht. Mit der Änderungsverordnung soll ein einfacher, klarer und flexiblerer Rechtsrahmen für die Handhabung von Änderungen der Zulassungen von Arzneimitteln geschaffen werden, der gleichzeitig ein hohes Maß an Schutz der öffentlichen Gesundheit gewährleistet.

Die Änderungsverordnung enthält in den Artikeln 2 und 3 sowie im Anhang II allgemeine Bestimmungen bezüglich der Typen und der Einstufung von Änderungen. Darüber hinaus soll die Kommission nach Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a ausführliche Leitlinien für die verschiedenen Kategorien von Änderungen erstellen.

Die folgenden Leitlinien enthalten also nähere Angaben zur Einstufung der Änderungen in die folgenden Änderungskategorien, wie sie in Artikel 2 der Änderungsverordnung festgelegt sind (geringfügige Änderungen des Typs IA, geringfügige Änderungen des Typs IB und größere Änderungen des Typs II), und sie enthalten gegebenenfalls nähere Angaben zu den bei bestimmten Änderungen vorzulegenden wissenschaftlichen Daten sowie zur Dokumentation dieser Daten. Es sei darauf hingewiesen, dass die allgemeinen Unterlagen, die allen Anträgen auf Änderung einer Zulassung beizufügen sind, in Anhang IV der Änderungsverordnung sowie in den Leitlinien der Kommission für die Handhabung der Verfahren nach Kapitel II, 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 näher bestimmt sind.

Die für diese Leitlinien relevanten Begriffsbestimmungen finden sich in der Richtlinie 2001/82/EG, der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sowie in der Änderungsverordnung. Für die Zwecke dieser Leitlinien hat der Ausdruck „Prüfverfahren“ die gleiche Bedeutung wie „Analyseverfahren“, „Grenzwerte“ sind mit „Akzeptanzkriterien“ gleichzusetzen. Unter „Spezifikationsparameter“ ist ein Qualitätsattribut zu verstehen, für das ein Prüfverfahren und Grenzwerte festgelegt werden, also beispielsweise Assay, Identität, Wassergehalt. Wird ein Spezifikationsparameter hinzugefügt oder gestrichen, gilt dies auch für die entsprechenden Prüfmethode und Grenzwerte.

Ist in diesen Leitlinien von spezifischen Änderungen die Rede, ist die betreffende Änderung jeweils mit folgender Struktur zu zitieren: X.N.x.n

- X bezeichnet den Großbuchstaben des Kapitels im Anhang zu diesen Leitlinien, in dem die Änderung aufgeführt ist (z. B. A, B, C oder D).
- N bezeichnet die römische Zahl des Abschnitts innerhalb eines Kapitels, in dem die Änderung aufgeführt ist (z. B. I, II, III usw.).
- x bezeichnet den Buchstaben des Unterabschnitts innerhalb eines Kapitels, in dem die Änderung aufgeführt ist (z. B. a, b, c usw.).
- n bezeichnet die Nummer, die im Anhang dieser Leitlinien einer spezifischen Änderung zugeteilt wird (z. B. 1, 2, 3 usw.).

Diese Leitlinien werden unter Berücksichtigung der gemäß Artikel 5 der Verordnung abgegebenen Empfehlungen sowie des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts regelmäßig aktualisiert.

⁽¹⁾ ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7.

2. LEITLINIEN FÜR DIE EINSTUFUNG GERINGFÜGIGER ÄNDERUNGEN DES TYPUS IA, GERINGFÜGIGER ÄNDERUNGEN DES TYPUS IB UND GRÖßERER ÄNDERUNGEN DES TYPUS II

Der Anhang dieser Leitlinien besteht aus vier Kapiteln über die Einstufung von Änderungen, bei denen es um Folgendes geht: A. Administrative Änderungen; B. Änderungen der Qualität; C. Änderungen der Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Pharmakovigilanz und D. Spezifische Änderungen der Plasma-Stammdokumentation und Impfantigen-Stammdokumentation.

Für jedes Kapitel enthält der Anhang:

- eine Liste von Änderungen, die gemäß den Begriffsbestimmungen in Artikel 2 der Änderungsverordnung sowie den Einstufungen in Anhang II der Änderungsverordnung als geringfügige Änderungen des Typus IA oder als größere Änderungen des Typus II einzustufen wären. Ferner wird dort angegeben, bei welchen geringfügigen Änderungen des Typus IA eine unverzügliche Mitteilung gemäß Artikel 8 Absatz 1 der Änderungsverordnung erforderlich ist;
- eine Liste mit Beispielen, die als geringfügige Änderungen des Typus IB einzustufen wären, wobei davon ausgegangen wird, dass diese Kategorie, wie in Artikel 3 der Änderungsverordnung geregelt, standardmäßig heranzuziehen ist, und dass im Anhang zu diesen Leitlinien somit nicht versucht wird, für diese Kategorie von Änderungen eine erschöpfende Liste aufzustellen.

Nicht Gegenstand des Anhangs ist die Einstufung von Erweiterungen, da diese in Anhang I der Änderungsverordnung ausführlich aufgelistet sind. Alle in Anhang I der Änderungsverordnung aufgeführten Änderungen haben als Zulassungserweiterungen zu gelten; andere Änderungen können nicht als solche eingestuft werden.

Sind eine oder mehrere der im Anhang zu diesen Leitlinien aufgeführten Bedingungen für eine geringfügige Änderung des Typus IA nicht erfüllt, kann die betreffende Änderung als Änderung des Typus IB eingereicht werden, sofern sie nicht ausdrücklich als Änderung des Typus II eingestuft ist.

Die für Änderungen des Typus IB und des Typus II einzureichenden unterstützenden Daten hängen von der Art der jeweiligen Änderung ab. In einigen Fällen wird auf spezifische wissenschaftliche Leitlinien verwiesen.

Ist infolge einer Änderung auch eine Überarbeitung der Fachinformation (Zusammenfassung der Produktmerkmale), der Etikettierung oder der Packungsbeilage erforderlich (in diesen Leitlinien zusammen „Arzneimittelinformationen“ genannt), so gilt diese Überarbeitung als Teil dieser Änderung. In diesen Fällen

sind die aktualisierten Arzneimittelinformationen als Teil des Antrags einzureichen. Muster und Proben sind gemäß der „Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 2A, Zulassungsverfahren; Kapitel 7, Allgemeine Informationen der Mitteilung an die Antragsteller“ („The rules governing medicinal products in the European Community: Volume 2AB, Procedures for marketing authorisations; Chapter 7, General Information of the Notice to Applicants“) (im Folgenden „Kapitel 7 der Mitteilung an die Antragsteller“) vorzulegen. Es gilt fallweise Kapitel 7 der Mitteilung an die Antragsteller bzw. das Ergebnis der Diskussionen mit dem Referenzmitgliedstaat oder der Agentur.

Den zuständigen Behörden ist eine aktualisierte Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats nicht zu melden, falls dieser aktualisierten Monografie innerhalb von sechs Monaten nach ihrer Veröffentlichung entsprochen wird und im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ hingewiesen wird.

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 aus Plasma hergestelltes Arzneimittel verwendeten Humanplasmas nicht als PMF eingereicht wird, sind Änderungen an diesem im Zulassungsdossier beschriebenen Ausgangsmaterial ebenfalls nach diesem Anhang zu behandeln.

Falls nicht anders angegeben, ist in diesen Leitlinien 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 eine diesen Teil des Dossiers betreffende Änderung eingehen. In derartigen Fällen ist eine Erklärung darüber vorzulegen, dass sich der Inhalt des betreffenden Teils des Dossiers durch die redaktionellen Änderungen über den Inhalt der vorgelegten Änderung hinaus nicht verändert hat.

ANHANG

<i>Gegenstand/Geltungsbereich von Änderungen</i>	<i>Änderung</i>	<i>Seite</i>
A. ADMINISTRATIVE ÄNDERUNGEN	1-7	4
B. ÄNDERUNGEN DER QUALITÄT		5
I. Wirkstoff		5
a) Herstellung	1-5	5
b) Kontrolle des Wirkstoffs	1-2	9
c) Behältnisverschlussystem	1-3	11
d) Haltbarkeit	1	13
e) Design Space	1-3	13
II. Fertigerzeugnis		14
a) Beschreibung und Zusammensetzung	1-6	14
b) Herstellung	1-5	18
c) Kontrolle von Hilfsstoffen	1-4	23
d) Kontrolle des Fertigerzeugnisses	1-3	25
e) Behältnisverschlussystem	1-7	26
f) Haltbarkeit	1	30
g) Design Space	1-3	31
III. CEP/TSE/Monografien	1-2	32
IV. Medizinprodukte	1-3	34
V. Änderungen einer Zulassung aufgrund anderer Regelungsverfahren		35
a) PMF/VAMF	1-2	35
b) Befassung	1	36
c) Veränderungsmanagementprotokoll	1	37
C. ÄNDERUNGEN IN BEZUG AUF UNBEDENKLICHKEIT, WIRKSAMKEIT UND PHARMAKOVIGILANZ		37
I. Human- und Tierarzneimittel	1-9	37
II. Tierarzneimittel — Spezifische Änderungen	1-6	40
D. PMF/VAMF	1-23	41

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 Arzneimittelinformationen.			
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 EMEA hat mit positivem Ergebnis abschließend überprüft, ob der neue Name zulässig ist.			
Unterlagen			
1. Kopie des Schreibens, in dem die EMEA den neuen (Fantasie-)Namen akzeptiert.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformationen			
A.3 Änderung des Wirkstoffnamens	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Bedingungen			
1. Der Wirkstoff 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 veröffentlicht.			
Unterlagen			
1. Nachweis der Akzeptanz durch die WHO oder Kopie der INN-Liste; 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 Arzneimittelinformationen			
A.4 Änderung des Namens und/oder der Anschrift eines Herstellers (ggf. auch der Qualitätskontrollstandorte) oder Lieferanten des Wirkstoffs, eines Ausgangsstoffs, eines Reagens oder eines bei der Herstellung des Wirkstoffs verwendeten Zwischenstoffs (sofern im Produktossier angegeben), bei dem das genehmigte Dossier kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) enthält	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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)			
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 des Fertigerzeugnisses, einschließlich der Qualitätskontrollstandorte	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller	1	1, 2	IA _{IN}

b) Alle anderen	1	1, 2	IA
Bedingungen			
1. Der Herstellungsstandort und die einzelnen Herstellungsschritte bleiben unverändert.			
Unterlagen			
1. Falls vorhanden, eine Kopie der geänderten Herstellungsgenehmigung oder ein offizielles Dokument einer relevanten öffentlichen Stelle (z. B. der 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) 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 Arzneimittelinformationen			
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.			
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, wie sie in Abschnitt 2.5 des (Teil IA) Antragsformulars aufgeführt sind, deutlich voneinander zu unterscheiden.			
2. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) sowie ggf. der überarbeiteten Arzneimittelinformationen			

B. ÄNDERUNGEN DER QUALITÄT

B.1 WIRKSTOFF

B.1.a) Herstellung

B.1.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 neuen 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) Neuer Hersteller von 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 Prüfanordnungen für die Qualitätskontrolle des Wirkstoffs — Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem die Chargenkontrolle bzw. die Prüfung stattfindet	2, 4	1, 5	IA

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

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
- Eine Erklärung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, dass die Qualitätskontrollverfahren für den Syntheseweg (oder bei pflanzlichen Arzneimitteln ggf. Zubereitungsmethode, geografische Quelle, Produktion pflanzlicher Arzneimittel und Herstellungsweg) und die Spezifikationen des Wirkstoffs und ggf. des Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenstoffs im Herstellungsverfahren des Wirkstoffs mit den bereits genehmigten 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. Dabei sind folgende Angaben zu machen: 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.
- Daten zur Chargenanalyse (in Form einer Vergleichstabelle) für mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmaßstab) des Wirkstoffs vom derzeitigen und vorgeschlagenen Hersteller bzw. Herstellungsstandort
- Im Antragsformular für die Änderung sind der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller, wie sie in Abschnitt 2.5 des (Teil IA) Antragsformulars aufgeführt sind, deutlich voneinander zu unterscheiden
- 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 aufgeführten Zulassungsinhabers. In diesen Erklärungen sollte ausgesagt werden, dass sich der/die im Antrag aufgeführte(n) Wirkstoffhersteller an die detaillierten Leitlinien zur guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe halten. Unter gewissen Umständen kann eine einzige Erklärung ausreichen; siehe hierzu den Vermerk unter der Änderung Nr. B.II.2.b.1.
- Ggf. eine Zusage des Wirkstoffherstellers, den Zulassungsinhaber über alle Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Spezifikationen und der Prüfverfahren für den Wirkstoff zu informieren

B.I.a.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 Arzneimittels und steht in keinem Zusammenhang mit einem Protokoll.			II
d) Die Änderung betrifft ein pflanzliches Arzneimittel; geändert wird 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

- Keine nachteilige Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften
- Der Syntheseweg bleibt unverändert, d. h. die Zwischenstoffe bleiben unverändert und es werden im Verfahren keine neuen Reagenzien, Katalysatoren oder Lösungsmittel eingesetzt. Bei pflanzlichen Arzneimitteln bleiben der geografische Ursprung, die Produktion des pflanzlichen Stoffs und der Herstellungsweg unverändert.
- Die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenstoffe bleiben unverändert.
- Die Änderung wird ggf. im frei zugänglichen Teil („für Antragsteller“) einer Wirkstoff-Stammdokumentation ausführlich beschrieben.
- Der Wirkstoff ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
- Die Änderung bezieht sich nicht auf den geografischen Ursprung, den Herstellungsweg oder die Produktion eines pflanzlichen Arzneimittels.
- Die Änderung bezieht sich nicht auf den eingeschränkt zugänglichen Teil einer Wirkstoff-Stammdokumentation.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) sowie ggf. der genehmigten Wirkstoff-Stammdatei, mit einem direkten Vergleich des derzeitigen und des neuen Verfahrens
- Daten zur Chargenanalyse (in Form einer Vergleichstabelle) für mindestens zwei Chargen (Mindestpilotmaßstab), die nach dem derzeit zugelassenen und nach dem vorgeschlagenen Verfahren hergestellt wurden
- Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs
- 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 Wirkstoffen oder Zwischenstoffen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Erhöhung der Chargengröße auf höchstens das Zehnfache der derzeit zulässigen Chargengröße	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Verkleinerung des Produktionsmaßstabs (Downscaling)	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 derzeit zulässigen 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 wegen der Haltbarkeit zurückzuführen sein.
6. Die Spezifikationen des Wirkstoffs/der Zwischenstoffe bleiben unverändert.
7. Der Wirkstoff ist nicht steril.
8. Die derzeit zulässige Chargengröße wurde nicht auf dem Wege einer Änderung des Typs IA genehmigt.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
2. Die Chargennummer der getesteten Chargen, die die vorgeschlagene Chargengröße haben
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 und ist vom Zulassungsinhaber zu melden, wenn sie den Spezifikationen nicht entsprechen (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
4. 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 Bedenken wegen 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 der prozessbegleitenden Grenzwerte	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	1, 2, 5	IA
d) Anhebung der genehmigten Grenzwerte für prozessbegleitende Prüfungen, die sich spürbar auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs auswirken könnte			II
e) Streichung einer prozessbegleitenden Prüfung, die sich spürbar auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs auswirken könnte			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 Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Bewertungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (die z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II eingegangen wurde).
2. Die Änderung ist nicht das Ergebnis unerwarteter Ereignisse während der Herstellung, z. B. einer neuen unqualifizierten Verunreinigung oder veränderter Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.
3. Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit zugelassenen Grenzwerte zu erfolgen.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.

5. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die neue Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode oder eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
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 (drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, falls nicht anders begründet) des Wirkstoffs für alle Spezifikationsparameter
5. Begründung/Risikobewertung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant ist
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/der Stamms/Stämme in 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, 7	IA
d) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Streichung eines Spezifikationsparameters, die 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 könnte			II
h) Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Stoffe) eines Spezifikationsparameters als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (die z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II eingegangen wurde).
2. Die Änderung geht nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurück wie z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder veränderte Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.

3. Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Grenzwerte zu erfolgen.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode oder eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein).
7. Die Änderung betrifft keine genotoxische Verunreinigung.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln).
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen.
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten.
4. Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen (drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, falls nicht anders begründet) des Wirkstoffs für alle Spezifikationsparameter
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 des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant 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, falls ein alternatives Prüfverfahren bereits 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) Änderung (Austausch) eines biologischen/immunologischen/immunochemischen Prüfverfahrens oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet wird, z. B. Peptidkarte, Glykoformprofil usw.			II
e) Andere Änderungen eines Prüfverfahrens (einschließlich Austausch oder Hinzufügung) für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff/ Zwischenstoff		1, 2	IB

Bedingungen

1. Den einschlägigen Leitlinien entsprechend wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt, die belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
2. Es hat keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung gegeben und es wurden 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 oder eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein).
5. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Der Wirkstoff ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
7. 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung der Analysemethodik, 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 Vorgabe gilt nicht bei der 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

1. Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig sein.
2. Relevante Haltbarkeitsstudien sind unter ICH-Bedingungen angelaufen, relevante Haltbarkeitsparameter sind in mindestens zwei Chargen im Pilot- oder 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 unverzüglich der zuständigen Behörde vorzulegen, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer/des Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
3. Sterile, flüssige und biologische/immunologische Wirkstoffe sind ausgenommen.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
2. 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
3. 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.
4. Eine Erklärung des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufriedenstellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorliegen und dass das vorliegende Datenmaterial auf kein Problem hindeutet. Ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
5. Die Ergebnisse der nach ICH-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 werden und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
6. 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 als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB

Bedingungen

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

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
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 des Zulassungsinhabers bzw. des ASMF-Inhabers, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant 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, falls ein alternatives Prüfverfahren bereits zugelassen ist	5	1	IA

Bedingungen

1. Den einschlägigen Leitlinien entsprechend wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt, die 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 nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung der Analysemethodik 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 Vorgabe gilt nicht bei der Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens.

B.I.d) *Haltbarkeit*

B.I.d.1 Änderung des Zeitraums für Wiederholungsprüfungen/des Lagerungszeitraums oder der Lagerungsbedingungen 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-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/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

Bedingungen

- Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken wegen der Haltbarkeit zurückzuführen sein.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln). Darin sind die Ergebnisse angemessener Echtzeit-Haltbarkeitsstudien anzugeben, die den einschlägigen Haltbarkeitsleitlinien entsprechend an mindestens zwei (drei bei biologischen Arzneimitteln) Chargen im Pilot- oder Produktionsmaßstab des Wirkstoffs im zugelassenen Verpackungsmaterial und über den erforderlichen Zeitraum für Wiederholungsprüfungen oder unter den erforderlichen Lagerungsbedingungen durchgeführt wurden.
- 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.
- Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs

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

B.I.e) *Design Space*

B.I.e.1 Einführung eines neuen oder Erweiterung eines genehmigten Design Space für den Wirkstoff, die Folgendes betrifft:	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Ein 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 (so ist z. B. die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Parametern zu untersuchen, die den Design Space ausmachen, einschließlich einer Risikobewertung und ggf. multivariater Studien) belegen, falls relevant, 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 ihren vorgeschlagenen Spannen
3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)

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

Unterlagen

1. Detaillierte Beschreibung der vorgeschlagenen Änderung
2. Den Wirkstoff betreffendes Veränderungsmanagementprotokoll

B.I.e.3 Streichung eines den Wirkstoff betreffenden genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	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.

Unterlagen

1. Begründung der vorgeschlagenen Streichung

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	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 haben den einschlägigen Rechtsvorschriften über Arzneimittel zu entsprechen.
3. Die Bruchkerben dienen nicht der Unterteilung in gleiche Dosen.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) 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

Bedingungen

1. Ggf. ist die Auflösungskurve des neu formulierten Erzeugnisses mit der des alten vergleichbar. Bei pflanzlichen Arzneimitteln, bei denen das Auflösungsverhalten unter Umständen nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Erzeugnisses der des alten 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) 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/korrekte Dosierung belegen

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	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Erhöhung oder Verringerung	1, 2, 3, 4	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

- Keine Änderung an den funktionalen Merkmalen der Darreichungsform, wie z. B. Zerfallszeit, Auflösungskurve
- 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.
- Die Spezifikation für das Fertigerzeugnis wurde nur im Hinblick auf Aufmachung/Geruch/Geschmack geändert; ggf. wurde eine Identifizierungsprüfung gestrichen.
- Es sind Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen (mit Angabe der Chargennummern) angelaufen; die relevanten Haltbarkeitsparameter sind bei mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet worden, und 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 die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen). Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität zu prüfen.
- Alle neu vorgeschlagenen Bestandteile haben den einschlägigen Richtlinien zu entsprechen (z. B. den Richtlinien 94/36/EG und 2008/128/EG über Farbstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden, und der Richtlinie 88/388/EWG für Aromen).
- 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.
- 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.
- 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 vergleichbar.
- Die Änderung ist nicht auf Probleme bei der Haltbarkeit zurückzuführen und/oder sollte nicht zu potenziellen Sicherheitsbedenken, also einer Differenzierung zwischen Stärken, führen.
- Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) einschließlich ggf. der Methode zur Identifizierung neuer Farbstoffe sowie ggf. einer überarbeiteten Produktinformation
- Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, 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 die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
- Die Ergebnisse der nach ICH-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 werden und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen)
- Ggf. Muster des neuen Erzeugnisses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten)
- 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 zu machen: 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 (einschließlich Haltbarkeitsaspekte und ggf. antimikrobielle 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 Lebensmittlerzeugung genutzte Tierarten ein Nachweis darüber, dass der Hilfsstoff in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates aufgeführt ist, bzw. eine Begründung dafür, dass der Hilfsstoff in der dem Zieltier verabreichten Dosis keine pharmakologische Wirkung zeigt.

Anmerkung: Die Nummer der Verordnung wird sich demnächst ändern.

B.II.a.4 Änderung des Gewichts des Überzugs oraler Darreichungsformen oder Änderung des Gewichts von Kapselhüllen	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 vergleichbar.
2. Der Überzug ist kein entscheidender Faktor für den Freisetzungsmechanismus.
3. Die Spezifikation des Fertigerzeugnisses ist nur im Hinblick auf Gewicht und ggf. 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 (mit Vorschlägen für Abhilfemaßnahmen).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
2. Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, 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 die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen). 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 Lösungsmittel-/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 Lösungsmittels/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 Herstellungsschritte biologischer/immunologischer Arzneimittel ablaufen			II
d) Standort, an dem eine anfängliche oder produkt-spezifische Kontrolle erforderlich ist			II
e) Standort, an dem alle Herstellungsschritte mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle sowie der Primär- und der Sekundärverpackung für nicht sterile Arzneimittel ablaufen		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 ablaufen, die mit einer aseptischen Methode unter Ausschluss biologische/immunologischer Arzneimittel hergestellt werden		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Bedingungen

1. In den letzten drei Jahren eine zufrieden stellende Inspektion durch einen Kontrolldienst eines der Mitgliedstaaten 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 des EWR: eine Kopie der derzeitigen Herstellungsgenehmigung. Sobald die öffentlich zugängliche Version in Betrieb ist, wird ein Verweis auf die EudraGMP-Datenbank ausreichen.

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;

für einen Herstellungsstandort außerhalb 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. Sobald die öffentlich zugängliche Version in Betrieb ist, wird ein Verweis auf die EudraGMP-Datenbank ausreichen.

2. Ggf. sind die Chargennummern, die entsprechende Chargengröße und das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (33) anzugeben und sind die Validierungsdaten bzw. das Validierungsprotokoll (Schema) vorzulegen.
3. Im Antragsformular für die Änderung sind der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller, wie sie in Abschnitt 2.5 des (Teil IA) Antragsformulars aufgeführt sind, deutlich voneinander zu unterscheiden.
4. Ggf. eine Kopie der genehmigten Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit
5. Auf Antrag sollten 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 vorgelegt oder gemeldet werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen (mit 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
7. i) Der neue Herstellungsstandort verwendet den Wirkstoff als Ausgangsstoff: 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) Darüber hinaus gilt Folgendes, wenn der neue Herstellungsstandort innerhalb des EWR liegt und den Wirkstoff als Ausgangsstoff verwendet: 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
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 des EWR, das mit der EU kein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von GMP hat, sollten sich die Zulassungsinhaber vor Einreichung der Notifizierung von den maßgeblichen zuständigen Behörden beraten lassen und Informationen über alle früheren EWR-Inspektionen in den letzten zwei bis drei Jahren bzw. alle geplanten EWR-Inspektionen vorlegen und dabei Angaben zu den Inspektionsdaten, zur kontrollierten Produktkategorie, der Aufsichtsbehörde und anderen relevanten Aspekten machen. 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 nur Wirkstoffe verwenden, die nach der GMP hergestellt wurden; es wird daher von jedem Zulassungsinhaber eine Erklärung erwartet, dass er den 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 an einem anderen Standort als dem oben genannten erfolgt.

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

Aus der Erklärung geht eindeutig hervor, dass sie 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 ist. *Anmerkung:* Diese Vereinbarungen werden von den zuständigen Behörden kontrolliert.

Antragsteller seien darauf hingewiesen, dass eine sachkundige Person einem Zulassungsinhaber gemäß Artikel 41 der Richtlinie 2001/83/EG sowie Artikel 45 der Richtlinie 2001/82/EG zur Verfügung steht und ihren Sitz im EWR haben 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.

Keine Erklärung ist für Blut oder Blutbestandteile erforderlich; sie unterliegen den Bestimmungen der Richtlinie 2002/98/EG.

B.II.b.2 Änderung 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	1, 2, 5	IA
b) Austausch oder Hinzufügung eines für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers			
1. Ohne Chargenkontrolle/-prüfung	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Mit Chargenkontrolle/-prüfung	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Mit Chargenkontrolle/-prüfung bei einem biologischen/immunologischen Produkt, wobei eine der an dem Standort eingesetzten Prüfmethoden eine biologische/immunologische/immunochemische Methode ist			II

Bedingungen

1. Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller muss seinen Sitz im EWR haben.
2. Der Standort verfügt über die entsprechende Zulassung.
3. Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.
4. Die Übertragung der Methode vom alten Standort bzw. Prüflabor auf den neuen Standort bzw. das neue Prüflabor wurde erfolgreich abgeschlossen.

Unterlagen

1. Für einen Standort innerhalb 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 kein funktionierendes Abkommen über die gegenseitige Anerkennung der GMP besteht, eine von der maßgeblichen zuständigen Behörde in den letzten drei Jahren ausgestellte GMP-Bescheinigung. In Fällen, in denen kein solches Abkommen besteht, eine in den letzten drei Jahren von einer EU- bzw. EWR-Behörde ausgestellte GMP-Bescheinigung

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

B.II.b.3 Änderung des Herstellungsverfahrens des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Änderung des Herstellungsverfahrens einer festen Darreichungsform zum Einnehmen oder einer Lösung zum Einnehmen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 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. Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches oder pflanzliches Arzneimittel.
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 Herstellungslösungsmitteln.
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 die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich eines Direktvergleichs des derzeitigen und des neuen Verfahrens

2. Bei halbfesten und flüssigen Arzneimitteln, die den Wirkstoff in nicht gelöster 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 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 vorzulegen oder wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen): bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
4. Begründung für die ausbleibende Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfadens zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)
5. Bei einer Änderung des Sterilisierungsverfahrens sind Validierungsdaten vorzulegen.
6. 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 und ist vom Zulassungsinhaber zu melden, wenn sie den Spezifikationen nicht entsprechen (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahme).
8. Eine Erklärung, dass die relevanten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit 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 vorlagen und dass das Haltbarkeitsprofil dem derzeit registrierten ähnlich ist. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).

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 derzeit zulässigen 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 eine Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen/immunologischen Arzneimittels.			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 derzeit genehmigten Chargengröße für sofortige 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

1. Die Änderung berührt nicht die Wiederholbarkeit und/oder Konsistenz des Produkts.
2. Die Änderung bezieht sich auf zur Einnahme bestimmte Standarddarreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung oder auf nicht sterile flüssige Darreichungsformen.
3. Alle Änderungen an der Herstellungsmethode und/oder den prozessbegleitenden Kontrollen sind allein auf die geänderte Chargengröße zurückzuführen, z. B. auf den Einsatz von Maschinen anderer Größe.
4. Es liegt ein Validierungsschema vor oder die Validierung der Herstellung wurde gemäß dem derzeitigen Protokoll mit mindestens drei Chargen der vorgeschlagenen neuen Chargengröße und den einschlägigen Leitlinien entsprechend erfolgreich durchgeführt.
5. Das betreffende Produkt ist kein biologisches/immunologisches Arzneimittel.
6. Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken wegen der Haltbarkeit zurückzuführen sein.
7. Die derzeit zulässige Chargengröße wurde nicht auf dem Wege einer Änderung des Typs IA genehmigt.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)

2. 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 und ist vom Zulassungsinhaber zu melden, wenn sie den Spezifikationen nicht entsprechen (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahme).
3. Kopie der genehmigten Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit
4. Ggf. sind die Chargennummern, die entsprechende Chargengröße und das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (≥ 3) anzugeben und ist das Validierungsprotokoll (Schema) vorzulegen.
5. Die Validierungsergebnisse sind vorzulegen.
6. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens einer Pilotcharge oder Charge im industriellen Maßstab durchgeführten Haltbarkeitsstudien zu den relevanten Haltbarkeitsparametern, sowie eine Versicherung, dass diese Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen). 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	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

1. Die Änderung ist nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (gemacht z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II).
2. Die Änderung geht nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurück, wie z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder veränderte Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.
3. Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Grenzwerte zu erfolgen.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die neue Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode oder eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen prozessbegleitenden Prüfungen und Grenzwerte
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
4. Daten zur Chargenanalyse zu zwei Produktionschargen (drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, falls nicht anders begründet) des Fertigerzeugnisses für alle Spezifikationsparameter
5. Ggf. vergleichende Auflösungskurven 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.
6. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant ist
7. 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	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 (ausgenommen sind biologische oder immunologische Stoffe) eines Spezifikationsparameters als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Bedingungen

- Die Änderung ist nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (gemacht z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II).
- Die Änderung geht nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurück wie z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder veränderte Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.
- Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Grenzwerte zu erfolgen.
- Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
- Neue Prüfmethode betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
- Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode oder eine Methode, die ein biologisches Reagens einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein).
- Die Änderung betrifft keine genotoxische Verunreinigung.

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
- Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
- Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten
- Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen (drei Produktionschargen bei biologischen Hilfsstoffen) des Hilfsstoffs für alle Spezifikationsparameter
- 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.
- Begründung für die ausbleibende Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfadens zur Bioverfügbarkeit (Human- oder Tierarzneimittel)
- Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant ist
- Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

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, falls ein alternatives Prüfverfahren bereits zugelassen ist	5	1	IA
c) 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			
<ol style="list-style-type: none"> Den einschlägigen Leitlinien entsprechend wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt, die belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist. Es hat keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung gegeben und es wurden 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 oder eine Methode, die ein biologisches Reagens einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein). Ein alternatives Prüfverfahren ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung zum Typ IA/IA(IN) hinzugefügt. 			
Unterlagen			
<ol style="list-style-type: none"> Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung der Analysemethode, 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 Vorgabe gilt nicht bei der 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			
<ol style="list-style-type: none"> Die Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit des Hilfsstoffs und des Fertigerzeugnisses bleiben unverändert. 			
Unterlagen			
<ol style="list-style-type: none"> Erklärung des Herstellers oder des Zulassungsinhabers für das Material, dass es rein pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs ist Studie über die Äquivalenz der Materialien, die Auswirkungen auf die Herstellung des Endmaterials sowie 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)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Geringfügige Änderung in der Synthese oder Rückgewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten 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

1. Syntheseweg und Spezifikationen sind identisch und es gibt keine Änderung beim qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofil (ausgeschlossen Lösungsmittelrückstände unter der Voraussetzung, dass sie innerhalb der (V)ICH-Grenzwerte kontrolliert werden) oder bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften.
2. Adjuvanzen sind ausgeschlossen.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
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. 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 Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2	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 (ausgenommen sind biologische oder immunologische Stoffe) eines Spezifikationsparameters als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (gemacht z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II).
2. Die Änderung geht nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurück, wie z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder veränderte Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.
3. Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Grenzwerte zu erfolgen.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.
5. Neue Prüfmethode betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die Prüfmethode ist keine biologische/immunologische/immunochemische Methode oder eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff einsetzt.
7. Die Änderung betrifft keine genotoxische Verunreinigung.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
2. Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
3. Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten

4. Daten zur Chargenanalyse bei zwei Produktionschargen (drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, falls nicht anders begründet) des Fertigerzeugnisses für alle Spezifikationsparameter
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
7. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte

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, falls ein alternatives Prüfverfahren bereits zugelassen ist	4	1	IA
c) 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. Den einschlägigen Leitlinien entsprechend wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt, die belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
2. Es hat keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung gegeben und es wurden 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 oder eine Methode, die ein biologisches Reagens einsetzt (schließt nicht die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch ein).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), 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 Vorgabe gilt nicht bei der Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens.

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

Unterlagen

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 nicht sterile flüssige Darreichungsformen		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) Behältnistyp			
1. Feste, halbfeste und nicht sterile flüssige Darreichungsformen		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel			II

Bedingungen

1. Die Änderung betrifft nur denselben Typ von Verpackung/Behältnis (z. B. Blister zu Blister).
2. Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig sein.
3. Relevante Haltbarkeitsstudien sind unter ICH-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, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation
2. Angemessene Daten zur neuen Verpackung (Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit z. B. für O₂, CO₂, Feuchtigkeit)
3. 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.
4. Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, 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 die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
5. Die Ergebnisse der nach ICH-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 werden und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
6. Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen der derzeitigen und der vorgeschlagenen Primärverpackung
7. Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten/EMA)

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 als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (gemacht z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II).
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückzuführen.
3. Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Grenzwerte zu erfolgen.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig abgewandelt.

5. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
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
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, falls ein alternatives Prüfverfahren bereits zugelassen ist	5	1	IA

Bedingungen

1. Den einschlägigen Leitlinien entsprechend wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt, die 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 nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
4. Der Wirkstoff/das Fertigerzeugnis ist kein biologischer/immunologischer Stoff.
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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung der Analysemethode 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 Vorgabe gilt nicht bei der 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) Nicht sterile 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

1. Keine Änderung an der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung des Behältnisses
2. Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses berührt.
3. 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 (drei bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln) Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet, und dem Antragsteller liegen Haltbarkeitsdaten für mindestens drei (sechs bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln) Monate vor. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), 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-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, 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 auf kein Problem hindeutet. Ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).

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 Packungsgröße(n)	3	1, 2	IA
c) Änderung des Füllgewichts/der Füllmenge steriler parenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) sowie biologischer/immunologischer parenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen			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 Dosierung und der Behandlungsdauer entsprechen, wie sie in der Zusammenfassung der Produktmerkmale genehmigt worden ist.
2. Das Material der Primärverpackung bleibt unverändert.
3. Die verbleibenden Aufmachungen des Produkts müssen den in der Zusammenfassung der Produktmerkmale aufgeführten Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation
2. Begründung der neuen/verbleibenden Packungsgröße, aus der hervorgeht, dass die neue/verbleibende Größe den Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entspricht, wie sie in der Zusammenfassung der Produktmerkmale genehmigt wurden
3. Erklärung, dass bei Produkten, bei denen Haltbarkeitsparameter betroffen sein könnten, Haltbarkeitsstudien nach den einschlägigen Leitlinien durchgeführt werden. Daten sind nur zu melden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahme).

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 (wie Farbe von Nadelschutzkappen, farbige Coderinge auf Ampullen, anderer Nadelschutz (anderer Kunststoff))	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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) 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 Verpackungsbestandteil oder -vorrichtung
- 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
- Nachweis der CE-Kennzeichnung bei Vorrichtungen für Medizinprodukte für den Menschen
- Ggf. 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 der ersten Öffnung	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 der ersten Öffnung (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-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

Bedingungen

- 1 Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken wegen der Haltbarkeit zurückzuführen sein.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln). 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.

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

2. Überarbeitete Produktinformation
3. Kopie einer genehmigten Spezifikation für die Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses und ggf. von Spezifikationen nach Verdünnung/Rekonstitution oder erster Öffnung

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

B.II.g) *Design Space*

B.II.g.1 Einführung eines neuen oder Erweiterung eines genehmigten Design Space für das Fertigerzeugnis (ohne biologische Arzneimittel), die Folgendes betrifft	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 ihren vorgeschlagenen Spannen
3. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)

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

Unterlagen

1. Detaillierte Beschreibung der vorgeschlagenen Änderung
2. Das das Fertigerzeugnis betreffende Veränderungsmanagementprotokoll

B.II.g.3 Streichung eines das Fertigerzeugnis betreffenden genehmigten Veränderungsmanagementprotokolls	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
	1	1	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.

Unterlagen

1. Begründung der vorgeschlagenen Streichung

B.III CEP/TSE/MONOGRAFIEN

B.III.1 Einreichung eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats nach dem Europäischen Arzneibuch:	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
für einen Wirkstoff für einen Ausgangsstoff/ein Reagens/einen Zwischenstoff, der/das zur Herstellung des Wirkstoffs verwendet wird für einen Hilfsstoff			
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	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	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) TSE-Unbedenklichkeitsbescheinigung nach dem Europäischen Arzneibuch für Wirkstoff/Ausgangsstoff/Reagens/Zwischenstoff oder Hilfsstoff			
1. Neue Bescheinigung für einen Wirkstoff eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers	3, 6	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	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Aktualisierte Bescheinigung eines bereits zugelassenen Herstellers	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Bedingungen

- Die Spezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses bleiben unverändert.
- Unveränderte (ausgenommen Verschärfung) zusätzliche (zum Europäischen Arzneibuch) Spezifikationen für Verunreinigungen (ausgeschlossen Lösungsmittelrückstände unter der Voraussetzung, sie entsprechen ICH/VICH) und ggf. produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrößenprofile, polymorphe Form)
- Das Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffs, des Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenstoffs erfordert nicht die Verwendung von Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs, für die eine Bewertung der Virussicherheit erforderlich ist.
- Nur bei einem Wirkstoff wird unmittelbar vor der Verwendung geprüft, ob in dem Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch ein Zeitraum für Wiederholungsprüfungen vorgesehen ist oder ob sich die Daten zur Unterstützung eines Zeitraums für Wiederholungsprüfungen nicht bereits im Dossier befinden.
- Der Wirkstoff/Ausgangsstoff/das Reagens/der Zwischenstoff/Hilfsstoff ist nicht steril.
- Der Stoff ist nicht Bestandteil eines Tierarzneimittels, das bei TSE-empfindlichen Tierarten eingesetzt wird.
- Bei Tierarzneimitteln: Es hat keine Änderung bei der Quelle des Materials gegeben.
- Bei pflanzlichen Wirkstoffen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösungsmittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein.

Unterlagen

- Kopie des derzeitigen (aktualisierten) Eignungszertifikats nach dem Europäischen Arzneibuch
- Bei der Hinzufügung eines Herstellungsstandorts sind im Antragsformular für die Änderung der „derzeitige“ und der „vorgeschlagene“ Hersteller, wie sie in Abschnitt 2.5 des (Teil IA) Antragsformulars aufgeführt sind, deutlich voneinander zu unterscheiden.
- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dokuments (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. Für derartiges Material sind folgende Angaben zu machen: 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.

5. 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 aufgeführten Zulassungsinhabers. In diesen Erklärungen sollte ausgesagt werden, dass sich die im Antrag aufgeführten Wirkstoffhersteller an die detaillierten Leitlinien zur guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe halten. Unter gewissen Umständen kann eine einzige Erklärung ausreichen; siehe hierzu die Anmerkung unter der Änderung 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.

B.III.2 Änderung zur Anpassung an das Europäische Arzneibuch oder das Arzneibuch eines Mitgliedstaats	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung einer oder mehrerer Spezifikationen eines früher nicht im Europäischen Arzneibuch aufgeführten Stoffs, damit sie dem Europäischen Arzneibuch oder dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats entsprechen			
1. Wirkstoff	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Ausgangsstoff für einen Hilfsstoff/Wirkstoff	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Änderung zwecks Anpassung an eine Aktualisierung der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats	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 Anpassung an das Arzneibuch.
- Zusätzliche Spezifikationen im Arzneibuch für produktspezifische Merkmale bleiben unverändert (z. B. Partikelgrößenprofile, polymorphe Form oder z. B. Bioassays, 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 Extraktionslösungsmittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein.

Unterlagen

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

Anmerkung: Den zuständigen Behörden ist eine aktualisierte Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats nicht zu melden, falls dieser aktualisierten Monografie innerhalb von sechs Monaten nach ihrer Veröffentlichung entsprochen wird und im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels auf die „derzeitige Fassung“ hingewiesen 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	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Vorrichtung ohne CE-Kennzeichnung, nur für Tierarzneimittel		1, 3, 4	IB
3. Abstandshalter für Inhalationsdosierer			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 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 noch immer genau verabreicht werden.
5. Bei Tierarzneimitteln gilt, dass die Vorrichtung nicht für die Sicherheit der das Produkt verabreichenden Person entscheidend ist.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung, 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
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 als Folge eines Unbedenklichkeits- oder Qualitätsproblems		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)		1, 2, 5	IA

Bedingungen

1. Die Änderung ist nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte (gemacht z. B. während des Zulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens vom Typ II).
2. Die Änderung sollte nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückgehen.

3. Alle Änderungen haben innerhalb der Spanne der derzeit genehmigten Grenzwerte zu erfolgen.
4. Das Prüfverfahren bleibt unverändert.
5. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
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 Parameter nicht signifikant 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, falls ein alternatives Prüfverfahren bereits zugelassen ist	4	1	IA

Bedingungen

1. Den einschlägigen Leitlinien entsprechend wurden angemessene Validierungsstudien durchgeführt, die belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren Prüfverfahren zumindest gleichwertig ist.
2. Die Analysemethode sollte unverändert bleiben.
3. Neue Prüfmethoden betreffen nicht eine neuartige Nicht-Standardtechnik oder eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
4. 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. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung der Analysemethode 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 Vorgabe gilt nicht bei der 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 („2 nd 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

1. 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

1. Erklärung, dass die PMF-Bescheinigung und der Beurteilungsbericht in vollem Umfang für das zugelassene Produkt gelten, dass der PMF-Inhaber dem Zulassungsinhaber (falls 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. Die Erklärung eines Sachverständigen mit einer Darstellung sämtlicher an der zertifizierten PMF vorgenommenen Änderungen und einer Beurteilung ihrer potenziellen Auswirkungen auf das Fertigerzeugnis einschließlich produkt-spezifischer Risikobewertungen
4. Im Änderungsantrag ist deutlich zwischen der „derzeitigen“ und der „vorgeschlagenen“ PMF-Bescheinigung der EMEA (Codenummer) 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 einer Beurteilung ihrer potenziellen Auswirkungen auf das Fertigerzeugnis einschließlich produkt-spezifischer Risikobewertungen
4. Im Änderungsantrag ist deutlich zwischen der „derzeitigen“ und der „vorgeschlagenen“ VAMF-Bescheinigung der EMEA (Codenummer) 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 Aktualisierung des Qualitätsdossiers aufgrund einer Entscheidung der Kommission gemäß dem Verfahren von Artikel 30 oder 31 der Richtlinie 2001/83/EG oder von Artikel 34 oder 35 der Richtlinie 2001/82/EG (Befassungsverfahren)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Die Änderung dient der Umsetzung des Ergebnisses der Befassung (*).		1	IA_{IN}
b) Die Harmonisierung des Qualitätsdossiers war nicht Teil der Befassung, und die Aktualisierung dient der Harmonisierung.			II

Unterlagen

1. Dem Anschreiben des Antrags auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die entsprechende Kommissionsentscheidung anzufügen.

(*) *Anmerkung:* Gilt in Fällen, in denen Zulassungsinhaber Maßnahmen ergreifen müssen, damit die Mitgliedstaaten der Kommissionsentscheidung binnen 30 Tagen nach ihrer Übermittlung gemäß Artikel 34 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG sowie Artikel 38 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG entsprechen können.

B.V.c) *Veränderungsmanagementprotokoll*

B.V.c.1 Aktualisierung des Qualitätsdossiers zur Durchführung von Änderungen, von der EMEA/zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats nach einer Bewertung eines Veränderungsmanagementprotokolls gefordert	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 in voller Übereinstimmung mit dem genehmigten Veränderungsmanagementprotokoll vorgenommen, das eine sofortige Meldung der Durchführung der Änderung erfordert.

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 eine Erklärung, dass für biologische/immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist
3. Ergebnisse der Studien, die dem genehmigten Veränderungsmanagementprotokoll entsprechend durchgeführt wurden
4. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln)
5. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs oder des Fertigerzeugnisses

C. ÄNDERUNGEN IN BEZUG AUF UNBEDENKLICHKEIT, WIRKSAMKEIT UND PHARMAKOVIGILANZ

C.I HUMAN- UND TIERARZNEIMITTEL

C.I.1 Änderung der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage nach einem Verfahren gemäß Artikel 30 oder 31 der Richtlinie 2001/83/EG oder gemäß Artikel 34 oder 35 der Richtlinie 2001/82/EG (Befassungsverfahren)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Das Arzneimittel fällt in den definierten Anwendungsbereich der Befassung (*).		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Das Arzneimittel fällt nicht in den definierten Anwendungsbereich der Befassung, doch dient die Änderung der Umsetzung des Ergebnisses der Befassung, und vom Zulassungsinhaber werden keine weiteren Daten vorgelegt.		1, 2, 3	IB
c) Das Arzneimittel fällt nicht in den definierten Anwendungsbereich der Befassung, doch dient die Änderung der Umsetzung des Ergebnisses der Befassung, und vom Zulassungsinhaber werden weiteren Daten vorgelegt		1, 3	II

Unterlagen

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ein Verweis auf die betreffende Kommissionsentscheidung zusammen mit der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung oder der Packungsbeilage anzufügen.

2. Eine Erklärung, dass die vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage für die betreffenden Abschnitte identisch mit Unterlagen ist, die der Kommissionsentscheidung über die Befassung für das Referenzarzneimittel beigefügt waren
3. Überarbeitete Produktinformatio.

(*) *Anmerkung:* Gilt in Fällen, in denen Zulassungsinhaber Maßnahmen ergreifen müssen, damit die Mitgliedstaaten der Kommissionsentscheidung binnen 30 Tagen nach ihrer Übermittlung gemäß Artikel 34 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG sowie Artikel 38 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG entsprechen können.

C.I.2 Änderung 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 der Zulassungsinhaber keine neuen weiteren Daten vorlegt		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

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist ggf. ein Ersuchen der EMEA/der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats beizufügen.
2. Überarbeitete Produktinformation

C.I.3 Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, die die EMEA/zuständige Behörde eines Mitgliedstaats nach einer Bewertung einer dringenden Sicherheitsbeschränkung, der Etikettierung der Klasse, eines regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichts, eines Risikomanagementplans, einer Folgemaßnahme/spezifischen Verpflichtung gefordert hat, Daten, die nach Artikel 45 und 46 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vorgelegt werden, oder Änderungen, die eine Kernzusammenfassung der Produktmerkmale einer zuständigen Behörde widerspiegeln	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Durchführung einer oder mehrerer vereinbarter Änderungen des Wortlauts, für die der Zulassungsinhaber keine neuen weiteren Daten vorlegt		1, 2	IB
b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die der Zulassungsinhaber zur Begründung neue zusätzliche Daten vorzulegen hat			II

Unterlagen

1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist, falls vorhanden, ein Ersuchen der EMEA/zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats mit dem entsprechenden Bewertungsbericht beizufügen.
2. Überarbeitete Produktinformation

Anmerkung: Zulassungsinhaber werden darauf hingewiesen, dass neue Informationen, die eine Änderung der Zulassung nach sich ziehen könnten, nach ihrem Vorliegen unverzüglich als Änderung bei den zuständigen Behörden eingereicht werden müssen; es sollte nicht die Bewertung dieser Daten nach einem der oben genannten Verfahren abgewartet werden.

C.I.4 Änderungen aufgrund erheblicher Änderungen in der Zusammenfassung der Produktmerkmale, vor allem aufgrund neuer Qualitätsdaten, vorklinischer oder klinischer Daten oder Pharmakovigilanzdaten	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
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			
1. Dem Anschreiben zum Antrag auf Zulassungsänderung ist der Nachweis der Genehmigung der Änderung des rechtlichen Status beizufügen (z. B. Verweis auf die betreffende Entscheidung der Kommission).			
2. Überarbeitete Produktinformation			
<i>Anmerkung:</i> 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
<i>Anmerkung:</i> Erfolgt die Hinzufügung oder Änderung einer therapeutischen Indikation in Zusammenhang mit der Umsetzung des Ergebnisses einer Befassung oder mit Änderungen an der Produktinformation eines Generikums/Hybridarzneimittels/Biosimilars nach der Bewertung derselben Änderung am Referenzprodukt, gelten die Änderungen 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			
1. Erklärung, dass die verbleibenden Aufmachungen des Produkts den in der Zusammenfassung der Produktmerkmale aufgeführten Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen			
2. Überarbeitete Produktinformation			
<i>Anmerkung:</i> 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 eines neuen Pharmakovigilanzsystems	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) das von der maßgeblichen nationalen zuständigen Behörde/EMA nicht für ein anderes Produkt desselben Zulassungsinhabers bewertet wurde			II
b) das von der maßgeblichen nationalen zuständigen Behörde/EMA für ein anderes Produkt desselben Zulassungsinhabers bewertet wurde (*)		1	IB
Unterlagen			
1. Die neue detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems (DDPS)			
(*) <i>Anmerkung:</i> 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.I.9 Änderungen an einem in der DDPS beschriebenen bestehenden Pharmakovigilanzsystem	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung bei der sachkundigen Person für die Pharmakovigilanz (QPPV)	1	1	IA_{IN}
b) Änderung in den Kontaktdaten der QPPV	1	2	IA_{IN}
c) Änderung im Sicherungsverfahren der QPPV	1	2	IA_{IN}
d) Änderung der Sicherheitsdatenbank (z. B. Einführung einer neuen Sicherheitsdatenbank einschließlich Transfer des Sicherheitsdatenbestands und/oder Analyse und Berichterstattung an das neue System)	1, 2, 3	2	IA_{IN}
e) Änderungen in den wichtigsten vertraglichen Abmachungen mit anderen Personen oder Organisationen, die an der Erfüllung der Verpflichtungen im Bereich Pharmakovigilanz beteiligt sind und in der DDPS beschrieben sind, insbesondere wenn die elektronische Meldung von ICSR, die Hauptdatenbanken, die Signalerkennung oder die Zusammenstellung von PSUR an Unterauftragnehmer vergeben wurde	1	2	IA_{IN}

f) Streichung von Themen, die durch schriftliche Verfahren zur Beschreibung von Pharmakovigilanzaktivitäten abgedeckt sind	1	2	IA _{IN}
g) Änderung des Standorts, an dem Pharmakovigilanzaktivitäten ablaufen	1	2	IA _{IN}
h) Andere Änderungen der DDPS, die sich nicht auf die Funktionsweise des Pharmakovigilanzsystems auswirken (z. B. Änderung des Hauptspeicher-/Archivierungsorts, administrative Änderungen, Aktualisierung von Abkürzungen, Umbenennung von Funktionen/Verfahren	1	2	IA
i) Änderungen an einer DDPS nach einer Bewertung derselben DDPS im Hinblick auf ein anderes Arzneimittel desselben Zulassungsinhabers	4	2, 3	IA _{IN}

Bedingungen

1. Das Pharmakovigilanzsystem selbst bleibt unverändert.
2. Das Datenbanksystem wurde validiert.
3. Die Übertragung von Daten aus anderen Datenbanksystemen wurde 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 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 den Mitteln für die Meldung von Nebenwirkungen; diese Erklärung ist von der neuen QPPV und dem Zulassungsinhaber zu unterzeichnen und hat auf weitere erforderliche Änderungen, beispielsweise am Organigramm, hinzuweisen.
2. Letzte Fassung der DDPS und/oder ggf. letzte Fassung produktspezifischer Addenda. Zu b): Waren die Kontaktdaten der QPPV ursprünglich nicht in der DDPS enthalten, ist die Einreichung einer überarbeiteten Fassung der DDPS nicht erforderlich; es ist lediglich ein Antrag/eine Notifizierung vorzulegen.
3. Referenznummer des Antrags/Verfahrens und Produkts, für das die Änderungen akzeptiert wurden.

Anmerkung zu i): Die Bewertung einer DDPS, die als Teil eines Neu-/Erweiterungs-/Änderungsantrags eingereicht wird, kann Anlass für Änderungen an dieser DDPS auf Wunsch der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats bzw. der EMEA 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.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 nichts mit der Zusammenfassung der Produktmerkmale zu tun haben	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			IB

Anmerkung: Dieser Anhang befasst sich nicht mit Änderungen an der Etikettierung oder der Packungsbeilage, die nicht in Verbindung mit der Zusammenfassung der Produktmerkmale für Humanarzneimittel stehen, da Artikel 61 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG für derartige Änderungen ein eigenes Meldeverfahren vorsieht. Da die Richtlinie 2001/82/EG keine entsprechende Bestimmung für Tierarzneimittel enthält, fallen solche Änderungen unter diese Änderung.

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. Handelskammer), aus dem der neue Name oder die neue Anschrift hervorgehen

D.2 Änderung des Namens und/oder der Anschrift des Inhabers der PMF-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. Handelskammer), aus dem der neue Name oder die neue Anschrift hervorgehen

D.3 Änderung oder Übertragung der derzeitigen PMF-Bescheinigung auf einen neuen Inhaber der PMF-Bescheinigung, also 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 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 unterzeichnete „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 Zusicherungsschreiben („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 hat administrativer Art zu sein (z. B. Fusion, Übernahme); Änderung des Namens des Blutzentrums/der Sammelstelle unter der Voraussetzung, dass das Blutzentrum das gleiche bleibt

Unterlagen

1. Unterzeichnete Erklärung, dass die Änderung keine Änderung des Qualitätssystems des Blutzentrums 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, falls 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, wie im Standardvertrag zwischen Blutzentrum und PMF-Inhaber festgelegt
3. Aktualisierte relevante Abschnitte und Anhänge des PMF-Dossiers

D.6 Streichung oder Änderung des Status (operationell/nicht operationell) 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 bei den GMP zusammenhängen.
2. Die Zentren bzw. die Stellen haben bei einer Änderung des Status von nicht operationell zu operationell die gesetzlichen Inspektionsvorgaben zu 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 denselben Standardarbeitsanweisungen (SOP) und/oder Prüfmethoden vorgenommen werden, wie sie bereits genehmigt sind
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. Der Grund für die Streichung sollte nicht mit Problemen bei den GMP in Verbindung 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. Der Grund für die Streichung sollte nicht mit Problemen bei den GMP in Verbindung 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 tragen die CE-Kennzeichnung.	1, 2	1	IA
b) Die neuen Blutbehältnisse tragen nicht die CE-Kennzeichnung.			II
Bedingungen			
1. Das Behältnis trägt die CE-Kennzeichnung.			
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 die 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 Bedingungen verschärfen und den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an Humanplasma für Fraktionierung entsprechen.			
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 Virenrisikos haben wird	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
			II
D.22 Änderung der Aufbereitung des Plasmapools (z. B. Herstellungsverfahren, Poolgröße, Lagerung von Plasmapoolproben)	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