

Liste der Änderungen bei Humanarzneimitteln nach den Artikeln 21–24 VAM
Stand am **1. Juli 2022**

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----------|
| 1 | Liste | 1 |
| 1.1 | A. Regulatorische Änderungen | 2 |
| 1.2 | B. Änderungen der Qualität | 8 |
| 1.2.1 | B.I. Wirkstoff | 8 |
| 1.2.2 | B.II. Fertigprodukt | 21 |
| 1.2.3 | B.III. CEP/TSE/Monographien | 47 |
| 1.2.4 | B.IV. Medizinprodukte..... | 50 |
| 1.3 | C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance | 51 |
| 1.3.1 | C.I. Humanarzneimittel | 51 |
| 1.4 | X. Änderungen zu PMF | 56 |
| 1.5 | Y. Diverse Änderungen zu Komplementärarzneimitteln und Arzneimitteln nach Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG | 57 |
| 1.6 | Z. Zulassungserweiterungen..... | 58 |

1 Liste

Zulassungsinhaberinnen von Humanarzneimitteln haben der Swissmedic die nachfolgenden Änderungen schriftlich zu melden resp. zur Genehmigung vorzulegen:

- A. Regulatorische Änderungen des Typs IA, IA_{IN} und IB
- B. Änderungen der Qualität des Typs IA, IA_{IN}, IB und II
- C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance des Typs IA_{IN}, IB und II
- X. Änderungen zu PMF des Typs IA, IA_{IN}, IB und II
- Y. Diverse Änderungen zu Komplementärarzneimitteln und Arzneimitteln nach Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG des Typ IB
- Z. Zulassungserweiterungen

1.1 A. Regulatorische Änderungen

| A.1 Änderung von Name und/oder Adresse der Zulassungsinhaber¹ | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| | 1, 2 | 1, 2, 3 | IA _{IN} |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Zulassungsinhaber ¹ muss dieselbe juristische Person sein. | | | |
| 2. A.1 wird nach Genehmigung der gleichzeitig beantragten Änderung von Name/Domizil der Betriebsbewilligung umgesetzt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 2. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 3. I-301.AA.05-A02 Gesuch Betriebsbewilligung - Basisformular Arzneimittel, I-301.AA.05-A03 Gesuch Betriebsbewilligung - Zusatzblatt Arzneimittel (pro Standort ist ein Formular einzureichen) und I-301.AA.05-A04 Gesuch für Betriebsbewilligung - Zusatzblatt Namens- und Domiziländerung Arzneimittel (als Teil des Änderungsgesuchs für die Betriebsbewilligung). | | | |

| A.2 b) Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | 2 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| A.3 Änderung des Namens des Wirkstoffs oder Hilfsstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| | 1, 2 | 1, 2, 3 | IA _{IN} |
| Bedingungen | | | |
| 1. Der Wirkstoff oder der Hilfsstoff bleibt unverändert. | | | |
| 2. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Nachweis der Aufnahme in ATC/DDD-Index der WHO oder Kopie der INN-Liste; ggf. Nachweis der Konformität der Änderung mit dem Arzneibuch; bei Phytoarzneimitteln eine Erklärung, dass der Name der EMA-Leitlinie zur Qualität (traditioneller) pflanzlicher Arzneimittel sowie der EMA-Leitlinie für die Angabe pflanzlicher Stoffe und pflanzlicher Zubereitungen in (traditionellen) pflanzlichen Arzneimitteln entspricht. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |
| 3. Formular <i>Volldeklaration H MV4</i> mit entsprechend geänderten Namen. | | | |

| A.4 Änderung des Namens und/oder der Adresse eines DMF-Inhabers, eines Herstellungsstandorts (ggf. auch der Standorte der Qualitätskontrolle) des Wirkstoffs, eines bei der Herstellung des Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts, wenn die genehmigte | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | | |

¹ Diese Änderung kann **nicht** Teil eines Mehrfachgesuchs sein. Mit dem Gesuch um Änderung der Betriebsbewilligung infolge geändertem Name/Domizil der Betriebsbewilligungsinhaber¹ löst die Swissmedic A.1 aus (vgl. auch Wegleitung *Änderung Name oder Domizil Zulassungsinhaber¹*).

| | | | |
|---|----------|----------------|-----------|
| Dokumentation kein Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea (CEP) enthält, oder einer Herstellerin eines neuen Hilfsstoffs (sofern in der Zulassungsdokumentation genannt) | | | |
| | 1 | 1, 2, 3 | IA |

Bedingungen

1. Der Herstellungsstandort und alle Herstellungsschritte bleiben unverändert.

Dokumentation

1. Ein offizielles Dokument, aus dem der neue Name und/oder die neue Adresse hervorgehen.

2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars *Herstellerangaben H MV4*, falls zutreffend.

3. Bei einer Änderung des Namens des DMF-Inhabers einen aktualisierten *Letter of Access*.

| A.5 Änderung des Namens und/oder der Adresse einer Herstellerin des Fertigprodukts (einschliesslich der Chargenfreigabe- und Qualitätskontrollstandorte) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| a) Zu den Tätigkeiten, für die die Herstellerin verantwortlich ist, zählen auch Chargenfreigaben. | 1 | 1, 2 | IA_{IN} |
| b) Chargenfreigaben zählen nicht zu den Tätigkeiten, für die die Herstellerin verantwortlich ist. | 1 | 1, 2 | IA |

Bedingungen

1. Der Herstellungsstandort und alle Herstellungsschritte bleiben unverändert.

Dokumentation

1. Eine Kopie der geänderten Betriebsbewilligung (sofern vorhanden) oder ein offizielles Dokument, aus dem der neue Name und/oder die neue Adresse hervorgehen.

2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars *Herstellerangaben H MV4* und ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.

| A.6 Änderung des ATC-Codes | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | 1 | 1, 2 | IA |

Bedingungen

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

Dokumentation

1. Nachweis der Aufnahme in ATC/DDD-Index oder Kopie der ATC-Code-Liste.

2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.

| A.7 Streichung von Standorten für die Herstellung eines Wirkstoffs, eines Zwischenprodukts oder eines Fertigprodukts, für die Verpackung, für die Qualitätskontrolle, für die Chargenfreigabe oder von Standorten von Lieferanten/Herstellern von Ausgangsstoff, Reagens oder Hilfsstoff (sofern in der Zulassungsdokumentation Modul 3 aufgeführt) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | | |

| | | | |
|--|------|------|----|
| | 1, 2 | 1, 2 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Mindestens ein bereits zugelassener Standort bleibt übrig, der die gleichen Aufgaben wie der von der Streichung betroffene Standort wahrnimmt. | | | |
| 2. Die Streichung ist nicht auf kritische Mängel bei der Herstellung zurückzuführen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Standorte. | | | |
| 2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben HMV4</i> , falls zutreffend. | | | |

| | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| A.8 Änderung des Datums für das Audit zur Prüfung der Übereinstimmung des Wirkstoffherstellers mit den GMP Vorgaben | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| | | 1 | IA |
| Dokumentation | | | |
| 1. Schriftliche Bestätigung des Fertigproduktherstellers, dass die Einhaltung der Grundsätze und Leitlinien einer guten Herstellungspraxis beim Wirkstoffhersteller geprüft wurde. | | | |

| | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| A.100 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten ohne Vorlage von wissenschaftlichen Daten | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| a) Neues Design (Corporate Identity) | 1, 2 | 1 | IA _{IN} |
| b) Andere Änderungen | | 1 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Bei neuem Design (Corporate Identity) wurde die 1. Packung als regulatorische Änderung A.100 b) Typ IB eingereicht und gutgeheissen. | | | |
| 2. Die Gesuchs-ID-Nummer der Typ IB-Änderung (1. Packung mit neuem Design, A 100 b) ist unter «Beschreibung/Begründung der Änderung» genannt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| A.101 Anpassung eines Co-Marketing-Arzneimittels an sein Basispräparat (wie etwa bei einer Änderung der Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte oder einer Änderung der Qualität) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| a) Mit Änderung des Packungscodes. | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3 | IB |
| b) Ohne Änderung des Packungscodes. | 1, 2, 4, 5 | 1, 2, 3 | IA _{IN} |
| Bedingungen | | | |
| 1. Bei einer Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten: Die geänderten resp. neuen Textpassagen zum Basispräparat werden unverändert übernommen. | | | |
| 2. Bei einer Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten: Die Arzneimittelinformationstexte (Fach- und/oder Patienteninformation) und deren heilmittelrechtlich geforderten Übersetzungen werden auf der Publikationsplattform hochgeladen und freigegeben (Ausnahme: Exportzulassung). | | | |
| 3. Die Änderung führte beim Basispräparat zu einer Änderung des Packungscodes. | | | |
| 4. Basierend auf der Pflicht der Zulassungsinhaberin des Basispräparates, die zu übernehmende Änderung der Zulassungsinhaberin des Co-Marketing-Arzneimittels zu melden, reicht Letztere | | | |

| |
|--|
| innerhalb von 30 Tagen nach Gutheissung beim Basispräparat die entsprechende Änderung ein. |
| 5. Die Änderung des Co-Marketing-Arzneimittels wird zeitgleich mit derjenigen des Basispräparates implementiert. |
| Dokumentation |
| 1. Bei einer Änderung der Arzneimittelinformation soll die letztgenehmigte Version der Fach- und/oder Patienteninformation des Basispräparates, mit Korrekturen der Bezeichnung des Arzneimittels, der Zulassungsnummer und der Zulassungsinhaberin, oder die Arzneimittelinformationen des Co-Marketing-Arzneimittels, mit den letztgenehmigten Änderungen beim Basispräparat im Korrekturmodus, eingereicht werden. |
| 2. Falls zutreffend aktualisierte betroffene Formulare (z. B.: Formular <i>Volldeklaration HMV4</i> , <i>Herstellerangaben HMV4</i>). |
| 3. Bei einer Änderung der Qualität oder bei einer regulatorischen Änderung soll die Kopie des Genehmigungsschreibens der Swissmedic für das Basispräparat eingereicht werden. Bei einer meldepflichtigen Änderung (Typen IA, IA _{IN} und IB) des Basispräparats ist anstelle der Kopie des Genehmigungsschreibens eine Kopie der Eingangsbestätigung der Swissmedic oder ein Ausdruck des entsprechenden Swissmedic Portal-Eintrags einzureichen. Die Kopie des Swissmedic-Genehmigungsschreibens für das Basispräparat ist einzureichen oder alternativ bei einer meldepflichtigen Änderung (Typen IA, IA _{IN} und IB) des Basispräparats kann eine Kopie des Swissmedic Portal Eintrages über den Abschluss der Einreichung oder die Rechnung eingereicht werden. |

| A.102 Neue und/oder geänderte Packungsgrösse | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Es werden keine wissenschaftlichen Daten vorgelegt. | | | |
| 2. Erklärung, dass die neue Packungsgrösse der in der Fachinformation genehmigten Dosierungsanweisung und Behandlungsdauer entspricht und angemessen ist. | | | |
| 3. Ist die zusätzliche Packungsgrösse eine kostenlose Musterpackung, so muss die Kennzeichnung „Gratismuster“ in mindestens zwei Amtssprachen deutlich sichtbar und dauerhaft auf der Packung angebracht sein. | | | |
| 4. Auch Musterpackungen müssen nach den geltenden Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt werden. | | | |
| 5. Musterpackungen von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln dürfen maximal eine Tagesdosis enthalten. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |
| 2. Ggf. Angaben zum eingesetzten Primärpackmittel bei Musterpackungen, falls dieses nicht identisch ist mit demjenigen des zugelassenen Präparats (Material in Ph. Eur. Kapitel 3.1 beschrieben, für Lebensmittel zulässig, entspricht den allgemeinen Anforderungen der Ph. Eur. an Behälter (Kapitel 1.3 und 3.2), Kurzbeschreibung der Zusammensetzung, etc.). | | | |

| A.103 Verzicht auf eine Packungsgrösse | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1 | 1 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Dosisstärke bleibt bestehen und die Dosierungsempfehlung ist weiterhin umsetzbar. | | | |
| Dokumentation | | | |

1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.

| A.104 Umwandlung einer Haupt- in eine Exportzulassung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | | 1 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Überarbeitete Arzneimittelinformation (neu: Basisinformation). | | | |

| A.105 Umwandlung einer Export- in eine Hauptzulassung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| | | 1 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| A.106 Umwandlung der Zulassung von Co-Marketing-Arzneimittel zu eigenständiger Zulassung (Basispräparat) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1 | 1, 2, 3 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Es werden keine neuen wissenschaftlichen Daten vorgelegt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Einreichung eines kompletten identischen Dokumentationssatzes. Falls für das bisherige Basisarzneimittel auf die Zulassung verzichtet wurde, kann dessen Dokumentation auch auf das bisherige Co-Marketing-Arzneimittel überschrieben werden. | | | |
| 2. Bestätigung, dass die eingereichte Dokumentation mit derjenigen des Basispräparates identisch ist (inkl. aller Ergänzungen, welche evtl. inzwischen genehmigt wurden). | | | |
| 3. Bestätigung, dass die Zulassungsinhaberin über alle Unterlagen, welche zur Wahrnehmung der sanitätspolizeilichen Verantwortung notwendig sind, verfügt und alle Pflichten, welche mit der Zulassung eines eigenständigen Arzneimittels verbunden sind, übernimmt. | | | |

| A.107 Umwandlung der Zulassung von eigenständiger Zulassung (Basispräparat) zu Co-Marketing-Arzneimittel | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1, 2 | 1 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Es werden keine neuen wissenschaftlichen Daten vorgelegt. | | | |
| 2. Es ist vorgängig ein Gesuch A.106 wird gleichzeitig (d.h. innerhalb einer Woche) eingereicht und genehmigt worden. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Modul 1, inkl. Einverständniserklärung, analog Neueinreichung Co-Marketing-Arzneimittel. | | | |

| A.108 Änderung eines Antivenins | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1 | 1 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung betrifft eine Angabe, die auf dem letzten Formular <i>Neuzulassung Änderung Antivenin HMV4</i> resp. auf einem zusätzlich eingereichten Dokument gemacht wurde (z. B. eine geänderte ausländische Arzneimittelinformation). | | | |

| Dokumentation | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| 1. Aktualisiertes Formular <i>Neuzulassung Änderung Antivenin HMV4</i> . | | | |
| A.109 Umsetzung der neuen Anforderungen gemäss revidierter AMZV (Stand 1. 1. 2019) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| Anpassung der Arzneimittelinformation / Packmittel, inkl. Volldeklaration, Warnhinweise gemäss Anhang 3a AMZV | | 1, 2 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |
| 2. Formular <i>Volldeklaration HMV4</i> . | | | |

1.2 B. Änderungen der Qualität**1.2.1 B.I. Wirkstoff****B.I.a) Herstellung**

| B.I.a.1 Änderung des Herstellers eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts oder Änderung des Herstellers (ggf. auch der Standorte der Qualitätskontrolle) eines Wirkstoffs, dessen genehmigte Dokumentation kein Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea (CEP) enthält | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| a) Der beantragte Hersteller gehört zum gleichen pharmazeutischen Konzern wie der derzeit zugelassene Hersteller | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA _{IN} |
| b) Einführung eines Herstellers des Wirkstoffs, für den es ein DMF gibt | | | II |
| c) Der beantragte 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 betrifft einen biologischen Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt, der oder das bei der Herstellung eines biologischen oder immunologischen Fertigprodukts Verwendung findet | | | II |
| f) Änderungen des Standorts für die Qualitätskontrolle des Wirkstoffs: Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem die Chargenkontrolle oder die Prüfung stattfindet | 2, 4 | 1, 5 | IA |
| g) Einführung eines neuen Herstellers des Wirkstoffs, für den es kein DMF gibt und der umfangreiche Anpassungen des Wirkstoffteils in der Dokumentation erfordert | | | II |
| h) Hinzufügung eines alternativen Standorts zur Sterilisation des Wirkstoffs nach einer Methode des Europäischen Arzneibuchs | | 1, 2, 4, 5, 8 | IB |
| i) Einführung eines neuen Standorts für die Mikronisierung | 2, 5 | 1, 4, 5, 6 | IA |
| j) Änderungen des Standorts für die Qualitätskontrolle bei einem biologischen Wirkstoff: Austausch oder Hinzufügung eines | | | II |

| | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Standorts, an dem die Chargenkontrolle oder die Prüfung u.a. unter Anwendung einer biologischen, immunologischen oder immunochemischen Methode stattfindet | | | |
| k) Neuer Standort zur Lagerung der Master Cell Bank und/oder Working Cell Bank | | 1, 5 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Bei Ausgangsstoffen und Reagenzien sind die Spezifikationen (einschliesslich Inprozesskontrollen, Analysemethoden für alle Materialien) mit den bereits genehmigten identisch. Bei Zwischenprodukten und Wirkstoffen sind die Spezifikationen (einschliesslich Inprozesskontrollen, Analysemethoden für alle Materialien), der Herstellungsprozess (einschliesslich Chargengrösse) und der detaillierte Syntheseweg mit den bereits genehmigten identisch. | | | |
| 2. Der Wirkstoff ist weder ein biologischer oder immunologischer Stoff noch steril. | | | |
| 3. Wird im Herstellungsprozess 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. | | | |
| 4. Der Methodentransfer vom alten auf den neuen Standort wurde erfolgreich abgeschlossen. | | | |
| 5. Die Partikelgrössenspezifikation des Wirkstoffs und die entsprechende Analyseverfahren bleiben identisch. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben HMV4</i> , falls zutreffend. | | | |
| 2. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF-Inhabers, dass der Syntheseweg (oder bei Phytoarzneimitteln sofern zutreffend die Herstellmethode und die Verarbeitung der pflanzlichen Droge), die Qualitätskontrollverfahren und die Spezifikationen des Wirkstoffs bzw. des Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts, der oder das im Herstellungsprozess des Wirkstoffs verwendet wird, mit den bereits genehmigten Verfahren und Spezifikationen identisch sind. | | | |
| 3. Entweder ein TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea für jedes Material neuen Ursprungs, oder ggf. Belege dafür, dass der spezifische Ursprung des TSE-Risikomaterials der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ entspricht und ein aktualisiertes Formular <i>Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4</i> . | | | |
| 4. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmassstab) des Wirkstoffs jeweils vom bisher genehmigten und vom beantragten Hersteller oder Standort. | | | |
| 5. Gegenüberstellung des bisher genehmigten und des beantragten Herstellers. | | | |
| 6. Ausgefülltes und unterschriebenes Formular <i>Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller HMV4</i> , falls zutreffend. | | | |
| 7. Ggf. eine Zusage des Wirkstoffherstellers, die Zulassungsinhaberin über alle Änderungen des Herstellungsprozesses, der Spezifikationen und der Prüfmethoden des Wirkstoff zu informieren. | | | |
| 8. Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität des Standorts, falls zutreffend (nur wenn es sich um den Hersteller des Wirkstoffs handelt). | | | |
| B.I.a.2 Änderungen des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |

| | | | |
|--|---------------------|------------|----|
| a) Geringfügige Änderung am Herstellungsprozess des Wirkstoffs | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3 | IA |
| b) Substanzielle Änderung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnte. | | | II |
| c) Die Änderung betrifft einen biologischen oder immunologischen Stoff oder die Verwendung eines anderen chemisch gewonnenen Stoffs zur Herstellung eines biologischen oder immunologischen Stoffs, der erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnte und nicht in Zusammenhang mit einem Protokoll steht | | | II |
| d) Die Änderung betrifft ein Phytoarzneimittel und eines der folgenden Elemente wird geändert: Herstellungsweg oder Produktion | | | II |
| e) Geringfügige Änderung am Restricted Part des DMF | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Keine nachteilige Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften. | | | |
| 2. Der Syntheseweg bleibt unverändert, d.h. die Zwischenprodukte bleiben unverändert und es werden im Verfahren keine neuen Reagenzien, Katalysatoren oder Lösungsmittel eingesetzt. Bei Phytoarzneimitteln bleiben die Produktion des pflanzlichen Stoffs und der Herstellungsweg des Wirkstoffs unverändert. | | | |
| 3. Die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenprodukte bleiben unverändert. | | | |
| 4. Die Änderung wird ggf. im Applicant's Part des DMF vollständig beschrieben. | | | |
| 5. Der Wirkstoff ist kein biologischer oder immunologischer Stoff. | | | |
| 6. Die Änderung bezieht sich nicht auf den Herstellungsweg oder die Produktion eines Phytoarzneimittels. | | | |
| 7. Die Änderung bezieht sich nicht auf den Restricted Part des DMF. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, sowie ggf. des genehmigten DMF, einschliesslich einer Gegenüberstellung des bisher genehmigten und des beantragten Herstellungsprozesses. | | | |
| 2. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmassstab), die nach dem bisher genehmigten und dem beantragten Herstellungsprozess hergestellt wurden. | | | |
| 3. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs. | | | |
| 4. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF-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 Zwischenprodukte 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 (inkl. Chargengrössenbereich) des Wirkstoffs oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffes verwendeten Zwischenprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Erhöhung um höchstens das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse | 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 | 1, 2, 5 | IA |
| b) Verkleinerung um höchstens das Zehnfache | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |
| c) Die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen oder immunologischen Wirkstoffs | | | II |
| d) Erhöhung um mehr als das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| e) Die Chargengrösse für einen biologischen oder immunologischen Wirkstoff wird ohne Änderung des Herstellprozesses vergrössert oder verkleinert (z. B. Verdoppelung der Produktionslinien) | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Änderungen von Verfahrensschritten sind ausschliesslich durch die Vergrösserung oder Verkleinerung der Chargengrösse bedingt, z. B. eine Anlage gleichen Typs anderer Grösse. | | | |
| 2. Für die beantragte Chargengrösse sollten Prüfergebnisse von mindestens zwei den Spezifikationen entsprechenden Chargen vorliegen. | | | |
| 3. Es handelt sich nicht um ein biologisches oder immunologisches Arzneimittel. | | | |
| 4. Die Änderung beeinträchtigt nicht die Reproduzierbarkeit des Prozesses. | | | |
| 5. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen. | | | |
| 6. Die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenprodukte bleiben unverändert. | | | |
| 7. Der Wirkstoff ist nicht steril. | | | |
| 8. Die Chargengrösse liegt im Bereich des Zehnfachen der Chargengrösse, die bei Erteilung der Zulassung bzw. nach einer später durchgeführten und nicht als vereinbarten Typ IA vereinbarten Änderung vorgesehen war. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Die Chargennummer der getesteten Chargen mit der beantragten Chargengrösse. | | | |
| 3. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens einer Produktionscharge des Wirkstoffs oder des Zwischenprodukts, die sowohl in der bisher genehmigten als auch in der beantragten Chargengrösse hergestellt wurde. Chargenergebnisse der beiden nächsten vollen Produktionschargen sind bei Aufforderung vorzulegen; sie sind durch die ZulassungsinhaberIn zu melden, falls sie nicht den Spezifikationen entsprechen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). | | | |
| 4. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs oder des Zwischenprodukts. | | | |
| 5. Eine Erklärung der ZulassungsinhaberIn oder des DMF-Inhabers, dass die Änderungen von Verfahrensschritten ausschliesslich durch die Vergrösserung oder Verkleinerung der Chargengrösse bedingt sind, z. B. eine Anlage gleichen Typs anderer Grösse, dass die Änderung die Reproduzierbarkeit des Prozesses nicht beeinträchtigt, dass sie nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit | | | |

zurückzuführen sind und dass die Spezifikationen des Wirkstoffs / der Zwischenprodukte unverändert bleiben.

| B.I.a.4 Änderung von Inprozesskontrollen oder Inprozessgrenzwerten bei der Herstellung des Wirkstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Einengung der Inprozessgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Hinzufügung einer neuen Inprozesskontrolle mit Grenzwerten | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| c) Streichung einer nicht signifikanten Inprozesskontrolle | 1, 2, 7 | 1, 2, 5 | IA |
| d) Ausweitung der genehmigten Inprozessgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnten | | | II |
| e) Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnte | | | II |
| f) Hinzufügung oder Austausch einer Inprozesskontrolle als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen. | | | |
| 2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen, z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung. | | | |
| 3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte. | | | |
| 4. Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert. | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 6. Die neue Prüfmethode ist weder eine biologische, immunologische oder immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 7. Beim Spezifikationsparameter handelt es sich nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Assay, Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Wirkstoffherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale wie etwa Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte, Identitätsprüfung, Wassergehalt oder ein Gesuch zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Inprozesskontrollen. | | | |
| 3. Einzelheiten zu neuen nicht im Arzneibuch aufgeführten Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten. | | | |
| 4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Wirkstoffs für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet). | | | |

| |
|---|
| 5. Begründung oder Risikobewertung seitens der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass die Inprozesskontrollen nicht signifikant bzw. veraltet sind. |
| 6. Begründung der neuen Inprozesskontrollen und der Grenzwerte von Seiten der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF-Inhabers. |

| B.I.a.5 Änderungen des Wirkstoffs eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Impfstoffs gegen Influenza oder gegen SARS-CoV-2 | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Austausch des Stamms oder der Stämme in einem saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Impfstoff gegen Influenza | | | II |
| b) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen des Wirkstoffs eines Impfstoffs gegen das humane SARS-CoV-2, einschliesslich Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen | | | II |

B.I.b) Kontrolle des Wirkstoffs

| B.I.b.1 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Spezifikationsgrenzwerte eines Wirkstoffs oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Zwischenprodukts oder Reagens | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte für Arzneimittel, die einer amtlichen Chargenfreigabe unterliegen | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| c) Hinzufügung eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| d) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters) | 1, 2, 8 | 1, 2, 6 | IA |
| e) Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts haben könnte | | | II |
| f) Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs von Spezifikationsgrenzwerten für den Wirkstoff | | | II |
| g) Ausweitung der genehmigten Spezifikationsgrenzwerte für Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts haben könnte | | | II |
| h) Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Stoffe) | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |

| | | | |
|--|--|------------------|----|
| eines Spezifikationsparameters einschliesslich der entsprechenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | | |
| i) Wenn die Pharmacopoea Europaea oder die Pharmacopoea Helvetica keine Monographie für einen Wirkstoff enthält, eine Änderung der Spezifikation von einer firmeneigenen auf eine Spezifikation aus einem nicht amtlichen Arzneibuch oder ein Arzneibuch eines Drittlands | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen. | | | |
| 2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen, z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung. | | | |
| 3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte. | | | |
| 4. Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert. | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 6. Die Prüfmethode ist weder eine biologische, immunologische oder immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 7. Die Änderung betrifft bei keinem Material eine genotoxische Verunreinigung. Wenn die Änderung den finalen Wirkstoff betrifft, sollten die Spezifikationen von neuen Verunreinigungen mit der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica übereinstimmen (ausser für Lösungsmittelrückstände, die mit den ICH-Grenzwerten übereinstimmen müssen). | | | |
| 8. Beim Spezifikationsparameter handelt es sich weder nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Assay, Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Wirkstoffherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale wie etwa Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte, Identitätsprüfung, Wassergehalt noch um oder ein Gesuch zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen. | | | |
| 3. Einzelheiten zur neuen Analyseverfahren und ggf. Validierungsdaten. | | | |
| 4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen der betroffenen Substanz für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet). | | | |
| 5. Ggf. vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts zu mindestens einer Pilotcharge mit dem Wirkstoff, der die bisher genehmigten und die beantragten Spezifikationen erfüllt. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. | | | |
| 6. Begründung oder Risikobewertung seitens der Zulassungsinhaberin oder des DMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant oder veraltet ist. | | | |
| 7. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte von Seiten der Zulassungsinhaberin oder des DMF-Inhabers. | | | |

| B.I.b.2 Änderung der Prüfmethode für einen Wirkstoff oder für einen Ausgangsstoff, ein Zwischenprodukt oder ein Reagens, der oder das bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendet wird | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderungen einer genehmigten Prüfmethode | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Streichung einer Prüfmethode für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt, wenn bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist | 7 | 1 | IA |
| c) Andere Änderungen einer Prüfmethode (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) Substanzielle Änderung oder Austausch einer biologischen, immunologischen oder immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet wird | | | II |
| e) Andere Änderungen einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff oder ein Zwischenprodukt | | 1, 2 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt, und diese Studien belegen, dass die aktualisierte Prüfmethode der bisher genehmigten Prüfmethode zumindest gleichwertig ist. | | | |
| 2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen, und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen wurden festgestellt. | | | |
| 3. Die Analysemethode bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode). | | | |
| 4. Die Prüfmethode ist weder eine biologische, immunologische oder immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 6. Der Wirkstoff ist kein biologischer oder immunologischer Stoff. | | | |
| 7. Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA _{IN} hinzugefügt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation 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 bisher genehmigte und die beantragte Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung einer neuen Prüfmethode. | | | |

B.I.c) Behälterverschlussystem

| B.I.c.1 Änderung der Primärverpackung des Wirkstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| 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 oder immunologische Wirkstoffe | | | II |
| c) Flüssige Wirkstoffe (nicht steril) | | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Das beantragte Verpackungsmaterial ist dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig. | | | |
| 2. Relevante Stabilitätsstudien sind unter ICH-Bedingungen angelaufen, relevante Stabilitätsparameter sind in mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen bewertet worden, und der Gesuchstellerin liegen zum Zeitpunkt der Umsetzung zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vor. Ist die beantragte Verpackung widerstandsfähiger als die bisher genehmigte Verpackung, müssen die Stabilitätsdaten über drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschliessen, und die Daten sind unverzüglich der Swissmedic vorzulegen, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist oder der Retest-Periode ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). | | | |
| 3. Sterile, flüssige und biologische oder immunologische Wirkstoffe sind ausgeschlossen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Angemessene Daten über die neue Verpackung (z. B. Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit beispielsweise für O ₂ , CO ₂ , Feuchtigkeit) einschliesslich einer Bestätigung, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den Vorgaben der Bedarfsgegenständeverordnung (SR 817.023.21) entspricht. | | | |
| 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 beantragten Materials in den Inhalt und zu keinem Verlust von Bestandteilen des Produkts an die Verpackung); ferner ist zu bestätigen, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den Vorgaben der Bedarfsgegenständeverordnung (SR 817.023.21) entspricht. | | | |
| 4. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin oder des DMF-Inhabers, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), ggf. dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). | | | |
| 5. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Retest-Periode ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). | | | |

6. Ggf. Gegenüberstellung der Spezifikationen der bisher genehmigten und der beantragten Primärverpackung.

| B.I.c.2 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Spezifikationsgrenzwerte für die Primärverpackung des Wirkstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Hinzufügung 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 Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

Bedingungen

- Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen, ausser sie wurde zuvor begutachtet und im Rahmen einer Folgemaßnahme vereinbart.
- Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung des Verpackungsmaterials oder während der Lagerung des Wirkstoffs zurückzuführen.
- Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
- Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert.
- Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.

Dokumentation

- Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
- Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.
- Einzelheiten zur neuen Analyseverfahren und ggf. Validierungsdaten.
- Chargenanalysedaten von zwei Chargen der Primärverpackung für alle Spezifikationsparameter.
- Begründung oder Risikobewertung seitens der Zulassungsinhaberin oder des DMF-Inhabers, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant bzw. veraltet ist.
- Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte von Seiten der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF-Inhabers.

| B.I.c.3 Änderung der Prüfmethode für die Primärverpackung des Wirkstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderungen einer genehmigten Prüfmethode | 1, 2, 3, | 1, 2 | IA |
| b) Andere Änderungen einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| c) Streichung einer Prüfmethode, wenn bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist | 5 | 1 | IA |

Bedingungen

| |
|---|
| 1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass die aktualisierte Prüfmethode der bisher genehmigten Prüfmethode zumindest gleichwertig ist. |
| 2. Die Analyseverfahren bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode). |
| 3. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. |
| 4. Der Wirkstoff oder das Fertigprodukt ist kein biologischer oder immunologischer Stoff. |
| 5. Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA _{IN} hinzugefügt. |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung der Analyseverfahren und einer Zusammenfassung der Validierungsdaten. |
| 2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die bisher genehmigte und die beantragte Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung einer neuen Prüfmethode. |

B.I.d) Stabilität

| B.I.d.1 Änderung der Retest-Periode oder der Haltbarkeitsfrist oder der Lagerungsbedingungen des Wirkstoffs, falls kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) mit Retest-Periode Teil der genehmigten Dokumentation ist. | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Retest-Periode oder Haltbarkeitsfrist | | | |
| 1. Verkürzung | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 2. Verlängerung der Retest-Periode aufgrund einer Extrapolation von Stabilitätsdaten, die nicht den ICH-Leitlinien entsprechen (nicht anwendbar bei biologischen / immunologischen Wirkstoffen) | | | II |
| 3. Verlängerung der Haltbarkeitsfrist eines biologischen oder immunologischen Wirkstoffs, die keinem genehmigten Stabilitätsprüfplan entspricht | | | II |
| 4. Verlängerung oder Einführung einer Retest-Periode oder einer Haltbarkeitsfrist aufgrund von Echtzeitdaten | | 1, 2, 3 | IB |
| b) Lagerungsbedingungen | | | |
| 1. Änderung zu restriktiveren Bedingungen für die Lagerung des Wirkstoffs | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 2. Änderungen der Lagerungsbedingungen biologischer oder immunologischer Wirkstoffe, wenn die Stabilitätsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Stabilitätsprüfplan durchgeführt wurden | | | II |
| 3. Änderung der Lagerungsbedingungen des Wirkstoffs | | 1, 2, 3 | IB |
| c) Änderung eines genehmigten Stabilitätsprüfplans | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Bedingungen | | | |

| |
|---|
| 1. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen. |
| 2. Die Änderungen gehen nicht mit einer Ausweitung der Akzeptanzkriterien der geprüften Parameter, einer Streichung von stabilitätsindizierenden Parametern oder einer Reduzierung der Häufigkeit einer Prüfung einher. |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. Die betreffenden Angaben müssen die Ergebnisse angemessener Echtzeit-Stabilitätsstudien enthalten, die gemäss den einschlägigen Stabilitätsrichtlinien an mindestens zwei (bzw. bei biologischen Arzneimitteln an mindestens drei) Chargen im Pilot- oder Produktionsmassstab des Wirkstoffs im zugelassenen Verpackungsmaterial und über die beantragte Retest-Periode oder beantragten Lagerungsbedingungen durchgeführt wurden. |
| 2. Bestätigung, dass die Stabilitätsstudien nach dem derzeit genehmigten Plan durchgeführt worden sind; aus den Studien muss hervorgehen, dass die vereinbarten relevanten Spezifikationen noch immer eingehalten werden. |
| 3. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs. |
| 4. Begründung der beantragten Änderungen. |

B.I.e) Design-Space und Change-Management-Protokoll nach der Zulassung

| B.I.e.1 Einführung eines neuen Design-Space oder Erweiterung eines zugelassenen Design-Space für den Wirkstoff, die Folgendes betrifft: | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Einen Herstellschritt des Wirkstoffs einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder Prüfmethode | | 1, 2, 3 | II |
| b) Prüfmethode für Ausgangsstoffe / Reagenzien / Zwischenprodukte und/oder den Wirkstoff | | 1, 2, 3 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Der Design-Space wurde nach den einschlägigen internationalen wissenschaftlichen Richtlinien entwickelt. Die Ergebnisse von Produkt-, Prozess- und Analytik-Entwicklungsstudien (z. B. müssen die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Parametern, die den Design-Space ausmachen, untersucht werden einschliesslich Risikobewertung und ggf. multivariate Studien) belegen, dass ein systematisches mechanistisches Verständnis von Materialeigenschaften und Prozessparametern für die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs erreicht worden ist. | | | |
| 2. Tabellarische Beschreibung des Design-Space mit den Variablen (Materialeigenschaften und Prozessparameter, wenn zutreffend) und ihren beantragten Bereichen. | | | |
| 3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |

| B.I.e.2 Einführung eines Change-Management-Protokoll für den Wirkstoff nach der Zulassung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | 1, 2, 3 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Detaillierte Beschreibung der beantragten Änderung. | | | |
| 2. Change-Management-Protokoll für den Wirkstoff. | | | |
| 3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |

| B.I.e.3 Streichung eines genehmigten Change-Management-Protokoll für den Wirkstoff | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | 1 | 1, 2 | IA_{IN} |

| |
|--|
| Bedingungen |
| 1. Die Streichung des genehmigten Change-Management-Protokoll für den Wirkstoff ist nicht auf unerwartete Ereignisse oder auf ausserhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse während der Implementierung der im Protokoll beschriebenen Änderungen zurückzuführen und hat keine Auswirkungen auf die bereits genehmigten Informationen in der Dokumentation. |
| Dokumentation |
| 1. Begründung der beantragten Streichung. |
| 2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. |

| B.I.e.4 Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Grössere Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll | | | II |
| b) Geringfügige Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll, die sich nicht auf die im Protokoll beschriebene Strategie auswirken | | 1 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Eine Erklärung, dass alle Änderungen innerhalb der derzeit zugelassenen Grenzwerte erfolgen; ferner eine Erklärung, dass für biologische / immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist. | | | |

| B.I.e.5 Implementierung vorgesehener Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| a) Die Implementierung der Änderung erfordert keine weiteren unterstützenden Daten | 1 | 1, 2, 4 | IA_{IN} |
| b) Die Implementierung der Änderung erfordert weitere unterstützende Daten | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| c) Implementierung der Änderung für ein biologisches/ immunologisches Arzneimittel | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die beantragte Änderung wurde vollständig gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll vorgenommen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Verweis auf das genehmigte Change-Management-Protokoll. | | | |
| 2. Erklärung, dass die Änderung nach dem genehmigten Change-Management-Protokoll 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 gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll durchgeführten Studien. | | | |
| 4. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 5. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs. | | | |

1.2.2 B.II. Fertigprodukt

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 Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Änderungen von Aufdrucken, Prägungen oder anderen Kennzeichnungen | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Änderungen von Bruchkerben zur Unterteilung in gleiche Dosen | | 1, 2, 3 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Fertigproduktspezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit bleiben unverändert (abgesehen vom Parameter Aussehen). | | | |
| 2. Alle Druckfarben müssen den einschlägigen Vorgaben der Heilmittelgesetzgebung entsprechen. | | | |
| 3. Die Zierrillen / Bruchkerben dienen nicht der Unterteilung in gleiche Dosen. | | | |
| 4. Produktkennzeichnungen zur Unterscheidung der Dosisstärken sollten grundsätzlich nicht vollständig entfernt werden. | | | |
| 5. Falls die Änderung auch ein Co-Marketing-Arzneimittel betrifft, muss die Änderung (z. B. Aufdruck/Prägung) für das Co-Marketing-Arzneimittel kompatibel sein, siehe Wegleitung <i>Zulassung Co-Marketing Arzneimittel HMV4</i> . | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer detaillierten Zeichnung oder schriftlichen Beschreibung des derzeitigen und neuen Aussehens sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |
| 2. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 3. Ergebnisse der entsprechenden Prüfungen nach der Pharmacopoea Europaea, die die Gleichwertigkeit der Eigenschaften / korrekten Dosen belegen. | | | |

| B.II.a.2 Änderung der Form oder der Abmessungen der Darreichungsform. | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Schnell freisetzende Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Pessare | 1, 2, 3, 4 | 1, 4 | IA _{IN} |
| b) Magensaftresistente, verändert oder verlängert freisetzende Darreichungsformen und Tabletten mit Bruchkerben zur Unterteilung in gleiche Dosen | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| c) Aufnahme eines neuen Kits für eine radioaktive Arzneimittelzubereitung mit veränderter Füllmenge | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Ggf. ist das Dissolutionsprofil des geänderten Fertigprodukts mit dem des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar. Bei Phytoarzneimitteln, bei denen die Dissolution nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Fertigprodukts mit der des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar. | | | |
| 2. Die Fertigproduktspezifikationen für die Freigabe und die Haltbarkeit bleiben unverändert (abgesehen vom Parameter Abmessung). | | | |

| |
|--|
| 3. Die qualitative oder quantitative Zusammensetzung und die Durchschnittsmasse bleiben unverändert. |
| 4. Die Änderung bezieht sich nicht auf eine Tablette mit Bruchkerbe zur Unterteilung in gleiche Dosen. |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer detaillierten Zeichnung der derzeitigen und beantragten Situation sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. |
| 2. Vergleichende Dissolutionsprofile zu mindestens einer Pilotcharge mit den derzeitigen und den beantragten Abmessungen (keine signifikanten Unterschiede bezüglich Vergleichbarkeit, siehe die einschlägigen Richtlinien zur Bioverfügbarkeit). Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. |
| 3. Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss den einschlägigen Richtlinien zur Bioverfügbarkeit vorgelegt wird. |
| 4. Nicht zutreffend für die Schweiz. |
| 5. Ergebnisse der entsprechenden Prüfungen nach der Pharmacopoea Europaea, die die Gleichwertigkeit der Eigenschaften / korrekten Dosen belegen. |
| Anmerkung zu B.II.a.2.c: Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen der Dosisstärke des Arzneimittels ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist. |

| B.II.a.3 Änderung der Zusammensetzung (Hilfsstoffe) des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| a) Änderungen bei den Bestandteilen von Geschmacks- oder Farbstoffen | | | |
| 1. Hinzufügung, Streichung oder Austausch | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11 | 1, 2, 4, 5, 6 | IA_{IN} |
| 2. Erhöhung oder Verringerung | 1, 2, 3, 4, 11 | 1, 2, 4 | IA |
| 3. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend | | | |
| b) Andere Hilfsstoffe | | | |
| 1. Geringfügige Anpassungen des Anteils von Hilfsstoffen an der quantitativen Zusammensetzung des Fertigprodukts | 1, 2, 4, 8, 9, 10 | 1, 2, 7 | IA |
| 2. Qualitative oder quantitative Änderungen bei einem oder mehreren Hilfsstoffen, die eine erhebliche Auswirkung auf die Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten | | | II |
| 3. Änderungen bei einem biologischen / immunologischen Fertigprodukt | | | 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 | | 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 | IB |

| funktionalen Eigenschaften und in ähnlicher Menge | | | |
|--|--|--|--|
| Bedingungen | | | |
| 1. Keine Änderung an den funktionalen Eigenschaften der Darreichungsform, wie z. B. Zerfallszeit, Dissolutionsprofil. | | | |
| 2. Jede geringfügige Anpassung der Zusammensetzung zur Erhaltung des Gesamtgewichts erfolgt mit einem Hilfsstoff, der derzeit einen grösseren Teil der Zusammensetzung des Fertigprodukts ausmacht. | | | |
| 3. Die Fertigproduktspezifikation wurde nur bezüglich Aussehen / Geruch / Geschmack geändert; ggf. wurde eine Identitätsprüfung gestrichen. | | | |
| 4. Stabilitätsstudien sind unter ICH-Bedingungen (unter Angabe der Chargennummern) angelaufen, relevante Stabilitätsparameter sind bei mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen bewertet worden, der Gesuchstellerin liegen (zum Zeitpunkt der Umsetzung bei Typ IA bzw. der Meldung bei Typ IB Änderungen) zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vor, und das Stabilitätsprofil ist der derzeit registrierten Situation ähnlich. Eine Bestätigung, dass die Studien abgeschlossen und die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen), liegt vor. Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität geprüft worden. | | | |
| 5. Alle neu vorgeschlagenen Bestandteile entsprechen den einschlägigen Vorgaben der Lebensmittelgesetzgebung z. B. Zusatzstoffverordnung (ZuV; SR 817.022.31), und Aromenverordnung (SR 817.022.41). | | | |
| 6. Für neue Bestandteile werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, für die eine Bewertung der Daten zur Virussicherheit oder der Übereinstimmung mit der derzeitigen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ erforderlich ist. | | | |
| 7. Die Änderung betrifft nicht die Differenzierung zwischen Dosisstärken und wirkt sich nicht nachteilig auf die Akzeptanz des Geschmacks bei Arzneimitteln für Kinder aus. | | | |
| 8. Das Dissolutionsprofil des neuen Fertigprodukts, das an mindestens zwei Pilotchargen ermittelt wurde, ist mit demjenigen des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar (keine signifikanten Unterschiede bezüglich Vergleichbarkeit, siehe die einschlägigen Richtlinien zur Bioverfügbarkeit). Bei Phytoarzneimitteln, bei denen die Dissolution nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Fertigprodukts mit der des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar. | | | |
| 9. Die Änderung ist nicht auf Probleme bei der Haltbarkeit zurückzuführen und/oder sollte nicht zu allfälligen Sicherheitsbedenken bezüglich der Unterscheidung zwischen Dosisstärken führen. | | | |
| 10. Es handelt sich nicht um ein biologisches / immunologisches Arzneimittel. | | | |
| 11. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich ggf. einer Methode zur Identitätsbestimmung neuer Farbstoffe sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und Packmitteltexte und das Formular <i>Volldeklaration HMV4</i> . | | | |
| 2. Eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), ggf., dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen). | | | |

| |
|--|
| 3. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |
| 4. Nicht zutreffend für die Schweiz. |
| 5. Entweder ein TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea für jeden neuen Stoff, der von Tieren stammt, bei denen ein TSE-Risiko besteht, oder wo zutreffend Belege für alle Stoffe, die in den Anwendungsbereich der aktuellen „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 Stoffe). Für diese Stoffe sind folgende Angaben erforderlich: Name des Herstellers, Spezies und Gewebe, aus welchen der Stoff hergestellt wird, Ursprungsland der Spendertiere sowie Verwendung des Stoffs. Zudem ein aktualisiertes Formular <i>Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4</i> . |
| 6. Ggf. Daten als Nachweis dafür, dass der neue Hilfsstoff die Prüfmethode für die Spezifikationen des Fertigprodukts nicht beeinträchtigt. |
| 7. Die Änderung/Wahl von Hilfsstoffen usw. ist durch eine angemessene pharmazeutische Entwicklung zu begründen (ggf. unter Berücksichtigung von Stabilitätsaspekten und der antimikrobiellen Konservierung). |
| 8. Bei festen Darreichungsformen vergleichende Dissolutionsprofile von mindestens zwei Pilotchargen des Fertigprodukts in der alten und der neuen Zusammensetzung. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. |
| 9. Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss den aktuellen Richtlinien zur Bioäquivalenz vorgelegt wird. |
| 10. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. |

| B.II.a.4 Änderung des Gewichts des Überzugs von Darreichungsformen zum Einnehmen oder Änderung des Gewichts von Kapselhüllen | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Feste Darreichungsform zum Einnehmen | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Magensaftresistente, verändert oder verlängert freisetzende Darreichungsformen, bei denen der Überzug für den Freisetzungsmechanismus wesentlich ist | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Das anhand von mindestens zwei Pilotchargen ermittelte Dissolutionsprofil des neuen Fertigprodukts ist mit dem des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar. Bei Phytoarzneimitteln, bei denen die Dissolution nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Fertigprodukts mit der des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar. | | | |
| 2. Der Überzug ist kein kritischer Faktor für den Freisetzungsmechanismus. | | | |
| 3. Die Fertigproduktspezifikation ist ggf. nur im Hinblick auf das Gewicht und die Abmessungen aktualisiert worden. | | | |
| 4. Stabilitätsstudien gemäss ICH-Bedingungen sind an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen angelaufen und der Gesuchstellerin liegen zum Zeitpunkt der Umsetzung zufrieden stellende Stabilitätsergebnisse über mindestens drei Monate vor sowie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen werden. Die Daten werden unverzüglich der Swissmedic vorgelegt, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf | | | |

| |
|---|
| der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen). |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. |
| 2. Eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), sowie ggf., dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufriedenstellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner eine Bestätigung, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität geprüft worden. |

| B.II.a.5 Änderung der Konzentration eines als Einzeldosis vollständig verabreichten parenteralen Arzneimittels, wobei die Wirkstoffmenge pro Einzeldosis (d.h. die Stärke) unverändert bleibt | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | | | II |

| B.II.a.6 Streichung des Lösungsmittel- / Verdünnungsbehälters aus der Packung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | | 1, 2 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Begründung der Streichung einschliesslich einer Erklärung zu alternativen Wegen, um das Lösungsmittel oder / Verdünnungsmittel, wie es für den unbedenklichen und wirksamen Einsatz des Arzneimittels erforderlich ist, zu beziehen. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

B.II.b) Herstellung

| B.II.b.1 Austausch oder Hinzufügung eines Herstellungsstandorts für einen Teil oder den gesamten Herstellungsprozess des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------|
| 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 (Qualitätskontrolle) und der Sekundärverpackung ein oder mehrere Herstellungsschritte für biologische / immunologische Arzneimittel oder für Darreichungsformen mit komplexen Herstellungsprozessen durchgeführt werden | | | II |
| d) Standort, an dem eine Erstinspektion oder eine produktspezifische Inspektion erforderlich ist | | | II |
| e) Standort, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle (Qualitätskontrolle), der Primär- und Sekundärverpackung ein oder mehrere | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | IB |

| | | | |
|--|--|-------------------------------|-----------|
| Herstellungsschritte für nichtsterile Arzneimittel durchgeführt werden | | | |
| f) Standort, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle (Qualitätskontrolle) und der Sekundärverpackung ein oder mehrere Herstellungsschritte für sterile Arzneimittel (einschliesslich aseptisch hergestellter steriler Arzneimittel) durchgeführt werden, wobei es sich nicht um biologische / immunologische Arzneimittel handelt | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Der Standort ist GMP-konform. | | | |
| 2. Der Standort verfügt über die entsprechende Bewilligung (für die Herstellung der betreffenden Darreichungsform oder des betreffenden Arzneimittels). | | | |
| 3. Es handelt sich nicht um ein steriles Produkt. | | | |
| 4. Wo notwendig, liegt z. B. für Suspensionen und Emulsionen ein Validierungsplan vor oder die Validierung der Herstellung am neuen Standort wurde nach dem geltenden Plan mit mindestens drei Produktionschargen erfolgreich durchgeführt. | | | |
| 5. Es handelt sich nicht um ein biologisches / immunologisches Arzneimittel. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität der Herstellerin. | | | |
| 2. Wo notwendig die Chargennummern, die entsprechende Chargengrösse, das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (≥ 3) angegeben und die Validierungsdaten eingereicht bzw. der Validierungsplan (Schema) vorlegen vorgelegt. | | | |
| 3. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Standorte. | | | |
| 4. Ggf. eine Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikationen. | | | |
| 5. Chargenanalysedaten von einer Produktionscharge und zwei Pilotchargen, die gemäss kommerziellem Herstellungsprozess hergestellt wurden (oder zwei Produktionschargen) und Vergleichsdaten zu den letzten drei Chargen des bisherigen Standorts. Chargenergebnisse zu den nächsten zwei Produktionschargen sollten auf Verlangen verfügbar sein oder vorgelegt werden, falls sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). | | | |
| 6. Bei halbfesten und flüssigen Formulierungen, die den Wirkstoff in nichtgelöster Form enthalten, angemessene Validierungsdaten einschliesslich einer mikroskopischen Abbildung der Partikelgrössenverteilung und Morphologie oder eines anderen geeigneten Abbildungsverfahrens. | | | |
| 7. Ausgefülltes und unterschriebenes Formular <i>Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller HMV4</i> , falls zutreffend. | | | |
| 8. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich das aktualisierte Formular <i>Herstellerangaben HMV4</i> . | | | |
| 9. Finden Herstellung und Primärverpackung an zwei verschiedenen Standorten statt, sind die Bedingungen für den Transport und die Lagerung der Bulkware zu spezifizieren und zu validieren. | | | |
| Anmerkung: Für die GMP-Anforderungen für ausländische Hersteller ist die Wegleitung <i>GMP-Konformität ausländischer Hersteller HMV4</i> zu konsultieren. | | | |

| B.II.b.2 Änderung des Standorts für die Chargenfreigabe und für die Qualitätskontrolle des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| a) Austausch oder Hinzufügung eines Standorts für die Chargenkontrolle / -prüfung (Qualitätskontrolle) | 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |
| b) Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem Chargenkontrollen bzw. Chargenprüfungen (Qualitätskontrolle) an einem biologischen / immunologischen Produkt durchgeführt werden, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode biologische / immunologische Methoden sind | | | II |
| c) Austausch oder Hinzufügung eines für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers | | | |
| 1. Ohne Chargenkontrolle / -prüfung (Qualitätskontrolle) | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 2. Mit Chargenkontrolle / -prüfung (Qualitätskontrolle) | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 3. Mit Chargenkontrolle / -prüfung (Qualitätskontrolle) bei einem biologischen / immunologischen Fertigprodukt, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode eine biologische / immunologische / immunochemische Methoden sind | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 2. Der Standort verfügt über die entsprechende Bewilligung. | | | |
| 3. Es handelt sich nicht um ein biologisches / immunologisches Arzneimittel. | | | |
| 4. Der Methodentransfer vom bisherigen Standort auf den neuen Standort bzw. auf das neue Prüflabor wurde erfolgreich abgeschlossen. | | | |
| 5. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität der Herstellerin oder des Prüflabors. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Standorte. | | | |
| 3. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 4. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 5. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben H MV4</i> sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex te. | | | |

| B.II.b.3 Änderung des Herstellungsprozesses des Fertigprodukts einschliesslich eines bei der Herstellung des Fertigprodukts verwendeten Zwischenprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA |

| | | | |
|---|--|-------------------------|-----------|
| b) Substanzielle Änderungen des Herstellungsprozesses, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten | | | II |
| c) Das Produkt ist ein biologisches / immunologisches Fertigprodukt und die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit | | | II |
| d) Einführung einer Nicht-Standard-Methode zur terminalen Sterilisierung | | | II |
| e) Einführung oder Erhöhung des Wirkstoffzuschlags | | | II |
| f) Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses einer wässrigen Suspension zum Einnehmen | | 1, 2, 4, 6, 7, 8 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Keine Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften. | | | |
| 2. Entweder betrifft die Änderung eine schnellfreisetzende feste Darreichungsform zum Einnehmen oder eine Lösung zum Einnehmen, und das betreffende Arzneimittel ist kein biologisches / immunologisches oder Phytoarzneimittel; oder die Änderung betrifft Prozessparameter, bei denen im Rahmen einer früheren Begutachtung festgestellt wurde, dass sie (unabhängig vom Produkttyp und/oder der Darreichungsform) keine Auswirkungen auf die Qualität des Fertigprodukts haben. | | | |
| 3. Das Herstellungsprinzip sowie die einzelnen Herstellungsschritte bleiben unverändert (z. B. die Zwischenprodukte), und es gibt keine Änderungen bei den im Herstellungsprozess verwendeten Lösungsmitteln. | | | |
| 4. Der derzeit genehmigte Herstellungsprozess wird durch Inprozesskontrollen überwacht, und es sind keine Änderungen (Ausweitung oder Streichung von Grenzwerten) dieser Inprozesskontrollen erforderlich. | | | |
| 5. Die Spezifikationen des Fertigprodukts oder der Zwischenprodukte bleiben unverändert. | | | |
| 6. Der neue Herstellungsprozess führt zu einem in allen Aspekten der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit identischen Produkt. | | | |
| 7. Relevante Stabilitätsstudien gemäss ICH-Bedingungen sind an mindestens einer Pilot- oder Produktionscharge angelaufen und der Gesuchstellerin liegen zufrieden stellende Stabilitätsergebnisse über mindestens drei Monate vor. Ferner eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen werden und dass die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen). | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Gegenüberstellung des bisher genehmigten und beantragten Herstellungsprozesses. | | | |
| 2. Bei halbfesten und flüssigen Arzneimitteln, die den Wirkstoff in nichtgelöster Form enthalten: angemessene Validierung der Änderung einschliesslich einer mikroskopischen Abbildung der Partikel zur Überprüfung auf sichtbare Veränderungen der Morphologie und vergleichende Daten der Partikelgrössenverteilung mithilfe einer geeigneten Methode. | | | |
| 3. Bei festen Darreichungsformen: Dissolutionsprofile einer repräsentativen Produktionscharge und Vergleichsdaten zu den letzten drei Chargen nach dem bisherigen Herstellungsprozess; Chargenergebnisse zu den nächsten zwei Produktionschargen sollten auf Verlangen verfügbar | | | |

| |
|---|
| sein oder vorgelegt werden, falls sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen). Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. |
| 4. Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss den einschlägigen Richtlinien zur Bioverfügbarkeit vorgelegt wird. |
| 5. Bei Änderungen von Prozessparametern, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie sich nicht auf die Qualität des Fertigprodukts auswirken: eine im Zusammenhang mit der früher genehmigten Risikobewertung entstandene entsprechende Erklärung. |
| 6. Eine Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikationen. |
| 7. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) zu mindestens je einer Charge, die nach dem derzeit zugelassenen und nach dem beantragten Prozess hergestellt worden ist. Chargenergebnisse zu den nächsten zwei Produktionschargen sollten auf Verlangen verfügbar sein und vorgelegt werden, falls sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen). |
| 8. Eine Erklärung, dass die relevanten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), dass die relevanten Stabilitätsparameter bei mindestens einer Pilot- oder Produktionscharge bewertet worden sind, dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Meldung zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vorlagen und dass das Stabilitätsprofil der derzeit registrierten Situation ähnlich ist. Es ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen und die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen). |

| B.II.b.4 Änderung der Chargengrösse (inkl. Chargengrossenbereich) des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Erhöhung um höchstens das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | 1, 4 | IA |
| b) Verkleinerung 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 oder die Änderung der Chargengrösse erfordert eine neue Bioäquivalenzstudie | | | II |
| d) Die Änderung bezieht sich auf alle anderen Darreichungsformen, die mit einem komplexen Herstellungsprozess hergestellt werden | | | II |
| e) Erhöhung um mehr als das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse für schnellfreisetzende Darreichungsformen zum Einnehmen | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| f) Die Chargengrösse für ein biologisches / immunologisches Arzneimittel wird ohne Änderung des Herstellprozesses vergrössert oder verkleinert (z. B. Verdoppelung der Produktionslinien) | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung beeinträchtigt nicht die Reproduzierbarkeit und/oder die Konsistenz des Produkts. | | | |

| |
|--|
| 2. Die Änderung betrifft konventionelle, schnellfreisetzungsfähige Darreichungsformen zum Einnehmen oder nicht-sterile flüssige Darreichungsformen. |
| 3. Änderungen von Verfahrensschritten und/oder Inprozesskontrollen sind ausschliesslich durch die Änderung der Chargengrösse bedingt, z. B. eine Anlage gleichen Typs anderer Grösse. |
| 4. Ein Validierungsplan liegt vor oder die Validierung der Herstellung wurde nach dem geltenden Plan mit mindestens drei Produktionschargen der beantragten neuen Chargengrösse und entsprechend den einschlägigen Leitlinien erfolgreich durchgeführt. |
| 5. Es handelt sich nicht um ein biologisches / immunologisches Arzneimittel. |
| 6. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen. |
| 7. Die Chargengrösse liegt im Bereich des Zehnfachen der Chargengrösse, die bei Erteilung der Zulassung bzw. nach einer später durchgeführten und nicht als Typs IA vereinbarten Änderung vorgesehen war. |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. |
| 2. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens einer Produktionscharge, die sowohl in der bisher genehmigten als auch in der beantragten Chargengrösse hergestellt wurde. Chargenergebnisse der beiden nächsten vollen Produktionschargen sind bei Aufforderung vorzulegen und durch die Zulassungsinhaberin zu melden, falls sie nicht den Spezifikationen entsprechen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |
| 3. Eine Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikationen. |
| 4. Wo notwendig sind die Chargennummern, die entsprechende Chargengrösse, das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (≥ 3) anzugeben bzw. ist der Validierungsplan (Schema) vorzulegen. |
| 5. Die Validierungsergebnisse liegen vor. |
| 6. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens einer Pilot- oder Produktionscharge durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). Für biologische / immunologische Arzneimittel: eine Erklärung, dass eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist. |

| B.II.b.5 Änderung von Inprozesskontrollen oder -grenzwerten bei der Herstellung des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Einengung der Inprozessgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Hinzufügung neuer Inprozesskontrollen mit Grenzwerten | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| c) Streichung einer nicht signifikanten Inprozesskontrolle | 1, 2, 7 | 1, 2, 6 | IA |
| d) Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte | | | II |
| e) Ausweitung der genehmigten Inprozessgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnten | | | II |

| | | | |
|--|--|-------------------------|-----------|
| f) Hinzufügung oder Austausch einer Inprozesskontrolle als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen. | | | |
| 2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen, z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung. | | | |
| 3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte. | | | |
| 4. Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert. | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 6. Die neue Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode und noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 7. Bei der Inprozesskontrolle handelt es sich nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Assay, Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Wirkstoffherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale (Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte...), Identitätsprüfung (ausser es besteht bereits eine geeignete alternative Kontrolle), mikrobiologische Kontrolle (ausser sie ist für die spezifische Darreichungsform nicht erforderlich). | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Inprozesskontrollen und Grenzwerte. | | | |
| 3. Einzelheiten zu neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten. | | | |
| 4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Fertigprodukts für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet). | | | |
| 5. Wo zutreffend vergleichende Dissolutionsprofile von mindestens einer Pilotcharge des Fertigprodukts, die mit den bisherigen und den neuen Inprozesskontrollen hergestellt wurde. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. | | | |
| 6. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass die Inprozesskontrolle nicht signifikant bzw. veraltet ist. | | | |
| 7. Begründung der neuen Inprozesskontrollen und der Grenzwerte. | | | |

B.II.c) Kontrolle von Hilfsstoffen

| B.II.c.1 Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten eines Hilfsstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Hinzufügung eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 6, 8 | IA |
| c) Streichung eines nicht signifikanten Spezifikationsparameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters) | 1, 2, 8 | 1, 2, 7 | IA |

| | | | |
|--|--|---------------------|----|
| d) Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs der Spezifikationsgrenzwerte | | | II |
| e) Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte | | | II |
| f) Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Produkte) eines Spezifikationsparameters mit der betreffenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |
| g) Wenn die Pharmacopoea Europaea oder die Pharmacopoea Helvetica keine Monographie für den Hilfsstoff enthält, eine Änderung der Spezifikation von einer firmeneigenen auf eine Spezifikation aus einem nicht amtlichen Arzneibuch oder ein Arzneibuch eines Drittlands | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen. | | | |
| 2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen, z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung. | | | |
| 3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte. | | | |
| 4. Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert. | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 6. Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 7. Die Änderung betrifft keine genotoxische Verunreinigung. | | | |
| 8. Beim Spezifikationsparameter handelt es sich nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Hilfsstoffherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale (Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte...), Identitätsprüfung (ausser es besteht bereits eine geeignete alternative Kontrolle), mikrobiologische Kontrolle (ausser sie ist für die spezifische Darreichungsform nicht erforderlich). | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen. | | | |
| 3. Einzelheiten zur neuen Analyseverfahren und ggf. Validierungsdaten. | | | |
| 4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Hilfsstoffs für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologische Hilfsstoffe). | | | |
| 5. Wo zutreffend vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts von mindestens je einer Pilotcharge mit dem Hilfsstoff, der den bisher genehmigten und den beantragten Spezifikationen entspricht. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. | | | |

| |
|---|
| 6. Falls zutreffend eine Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss den einschlägigen Richtlinien zur Bioverfügbarkeit vorgelegt wird. |
| 7. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant bzw. veraltet ist. |
| 8. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte. |

| B.II.c.2 Änderung der Prüfmethode für einen Hilfsstoff | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderungen einer genehmigten Prüfmethode | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Streichung einer Prüfmethode, wenn bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist | 5 | 1 | IA |
| c) Substanzielle Änderung bzw. Austausch einer biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird | | | II |
| d) Andere Änderungen einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) | | 1, 2 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass die aktualisierte Prüfmethode der bisher genehmigten Prüfmethode zumindest gleichwertig ist. | | | |
| 2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen wurden festgestellt. | | | |
| 3. Die Analyseverfahren bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode). | | | |
| 4. Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 5. Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA _{IN} hinzugefügt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Beschreibung der Analyseverfahren, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen. | | | |
| 2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die bisher genehmigte und die beantragte Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung einer neuen Prüfmethode. | | | |

| B.II.c.3 Änderung der Herkunft eines Hilfsstoffs oder eines Reagens mit TSE-Risiko | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) 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 kein TSE-Eignungszertifikat ausgestellt wurde | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Freigabe- und Laufzeitspezifikationen des Hilfsstoffs und des Fertigprodukts bleiben unverändert. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Erklärung des Herstellers oder der Zulassungsinhaberin für das Material, dass es rein pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs ist. | | | |
| 2. Studie über die Äquivalenz der Materialien sowie die Auswirkungen auf die Herstellung des Endmaterials und auf das Verhalten des Fertigprodukts (z. B. Dissolutionsmerkmale). | | | |

| B.II.c.4 Änderung der Synthese oder der Gewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten Hilfsstoffs (sofern in der Zulassungsdokumentation Modul 3 aufgeführt) oder eines neuen Hilfsstoffs | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderung in der Synthese oder Gewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten Hilfsstoffs oder eines neuen Hilfsstoffs | 1, 2 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| b) Die Spezifikationen oder die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hilfsstoffs, welche die Qualität des Fertigprodukts beeinflussen könnten, ändern sich | | | 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 (ausser bei Lösungsmittelrückständen, sofern sie innerhalb der ICH-Grenzwerte kontrolliert sind) oder bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften. | | | |
| 2. Adjuvanzen sind ausgeschlossen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Chargenanalysedaten des Hilfsstoffs (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmasstab), die nach dem bisher genehmigten und dem beantragten Prozess hergestellt wurden. | | | |
| 3. Wo zutreffend vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts von mindestens zwei Chargen (im Minimum Pilotchargen). Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. | | | |
| 4. Kopie der genehmigten und ggf. der neuen Spezifikationen des Hilfsstoffs. | | | |

B.II.d) Kontrolle des Fertigprodukts

| B.II.d.1 Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte für Arzneimittel, die einer amtlichen Chargenfreigabe unterliegen | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA _{IN} |
| c) Hinzufügung 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 wie etwa Geruch, Geschmack oder einer Identifizierungsprüfung bei einem Farb- oder Geschmacksstoff) | 1, 2, 9 | 1, 2, 6 | IA |
| e) Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs der Spezifikationsgrenzwerte | | | II |
| f) Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte | | | II |
| g) Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Produkte) eines Spezifikationsparameters einschliesslich der entsprechenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| h) Anpassung der Zulassungsdokumentation an die Bestimmungen einer aktualisierten allgemeinen Monographie der Pharmacopoea Europaea zum betreffenden Fertigprodukt (*) | 1, 2, 3, 4, 7, 8 | 1, 2 | IA _{IN} |
| i) Ph. Eur. 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen wird anstelle der gegenwärtig zugelassenen Methode, entweder Ph. Eur. 2.9.5 (Gleichförmigkeit der Masse) oder Ph. Eur. 2.9.6 (Gleichförmigkeit des Gehalts) eingeführt | 1, 2, 10 | 1, 2, 4 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen soweit die begleitenden Unterlagen nicht bereits im Rahmen eines anderen Verfahrens beurteilt und genehmigt wurden. | | | |
| 2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen, z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung. | | | |
| 3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte. | | | |
| 4. Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert. | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 6. Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet. | | | |

| |
|--|
| 7. Die Änderung betrifft nicht die Verunreinigungen (einschliesslich genotoxische Verunreinigungen) oder die Dissolution. |
| 8. Die Änderung betrifft die Anpassung der Grenzwerte für mikrobiologische Kontrollen an das geltende Arzneibuch; die gegenwärtig registrierten Grenzwerte für mikrobiologische Kontrollen (aktuelle Situation) stehen im Einklang mit der Situation vor Januar 2008 (vor der Harmonisierung); die Änderung sieht keine zusätzlichen spezifizierten Kontrollen vor, die über die Anforderungen des Arzneibuchs an die jeweilige Darreichungsform hinaus gehen, und die beantragten Kontrollen stehen im Einklang mit der harmonisierten Monographie. |
| 9. Beim Spezifikationsparameter bzw. Gesuch für die spezifische Darreichungsform handelt es sich nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Assay, Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Fertigproduktherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale (Härte und Friabilität der nicht befilmten Tablette, Abmessungen), eine für die jeweilige Darreichungsform gemäss den allgemeinen Vorschriften der Pharmacopoea Europaea („General Notices“) erforderliche Prüfung oder ein Gesuch zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen. |
| 10. Die beantragte Kontrolle steht vollständig im Einklang mit Tabelle 2.9.40.-1 der Ph. Eur. Monographie 2.9.40. Sie umfasst nicht den alternativen Vorschlag, die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen aufgrund der Gleichförmigkeit der Masse zu prüfen statt Prüfung aufgrund der Gleichförmigkeit des Gehalts, wenn dies nach Tabelle 2.9.40.-1 vorgesehen ist. |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen. |
| 3. Einzelheiten zur neuen Analyseverfahren und ggf. Validierungsdaten. |
| 4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Fertigprodukts für alle Spezifikationsparameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet). |
| 5. Ggf. vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts zu mindestens einer Pilotcharge, die die bisher genehmigten und die beantragten Spezifikationen erfüllt. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. |
| 6. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant bzw. veraltet ist. |
| 7. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte. |
| * Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, der Swissmedic über eine angepasste Monographie der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica zu informieren, wenn in der Zulassungsdokumentation eines zugelassenen Arzneimittels auf die „aktuelle Ausgabe“ verwiesen wird. Diese Änderung gilt daher für Fälle, in denen in der Zulassungsdokumentation nicht auf die angepasste Monographie des Arzneibuchs hingewiesen wurde und in denen die Änderung ausdrücklich vorgenommen wird, um den Verweis auf die aktuelle Ausgabe aufzunehmen. |

| B.II.d.2 Änderung der Prüfmethode für das Fertigprodukt | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderungen einer genehmigten Prüfmethode | 1, 2, 3, 4, | 1, 2 | IA |
| b) Streichung einer Prüfmethode, wenn bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist | 4 | 1 | IA |
| c) Substanzielle Änderung bzw. Austausch einer biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird oder Austausch einer | | | II |

| | | | |
|---|-------------------|-------------|-----------|
| biologischen Referenzsubstanz, die nicht durch ein genehmigtes Protokoll abgedeckt ist | | | |
| d) Andere Änderungen einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) | | 1, 2 | IB |
| e) Anpassung der Prüfmethode an die aktualisierte allgemeine Monographie der Pharmacopoea Europaea | 2, 3, 4, 5 | 1 | IA |
| f) Änderung zur Konformität mit der Pharmacopoea Europaea und zur Streichung des Verweises auf die veraltete interne Prüfmethode und die Nummer dieser Prüfmethode (*) | 2, 3, 4, 5 | 1 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass die aktualisierte Prüfmethode der bisher genehmigten Prüfmethode zumindest gleichwertig ist. | | | |
| 2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen wurden festgestellt. | | | |
| 3. Die Analyseverfahren bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode). | | | |
| 4. Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). | | | |
| 5. Die zugelassene Prüfmethode nimmt bereits auf die allgemeine Monographie der Pharmacopoea Europaea Bezug und die Änderungen sind geringfügiger Natur und erfordern eine Anpassung des technischen Dossiers. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Beschreibung der Analyseverfahren, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen. | | | |
| 2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die bisher genehmigte und die beantragte Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung einer neuen Prüfmethode. | | | |
| * Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, der Swissmedic über eine angepasste Monographie der Pharmacopoea Europaea zu informieren, wenn in der Zulassungsdokumentation eines zugelassenen Arzneimittels auf die „aktuelle Ausgabe“ verwiesen wird. | | | |

| B.II.d.3 Änderungen im Zusammenhang mit der Einführung einer Echtzeit-Freigabe oder parametrischen Freigabe in der Herstellung des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | | II |

B.II.e) Behälterverschlussystem

| B.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Qualitative und quantitative Zusammensetzung | | | |
| 1. Feste Darreichungsformen | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |

| | | | |
|--|----------|-------------------------|-----------|
| 2. Halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsform | | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| 3. Sterile Arzneimittel und biologische / immunologische Arzneimittel | | | II |
| 4. Die Änderung betrifft eine weniger schützende Verpackung und geht einher mit geänderten Lagerungsbedingungen und/oder einer Verkürzung der Haltbarkeitsfrist | | | II |
| b) Änderung des Behältertyps oder Aufnahme eines neuen Behälters | | | |
| 1. Feste, halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsformen | | 1, 2, 3, 5, 6, 7 | IB |
| 2. Sterile Arzneimittel und biologische / immunologische Arzneimittel | | | II |
| 3. Streichung einer Primärverpackung, die nicht zu einer vollständigen Streichung einer Stärke oder einer Darreichungsform führt | 4 | 1, 8 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung betrifft nur denselben Typ von Verpackung/Behälter (z. B. Blister zu Blister). | | | |
| 2. Das beantragte Verpackungsmaterial ist dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig. | | | |
| 3. Relevante Stabilitätsstudien sind unter ICH-Bedingungen angelaufen, relevante Stabilitätsparameter sind in mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen bewertet worden, und der Gesuchstellerin liegen zum Zeitpunkt der Umsetzung zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vor. Ist die beantragte Verpackung widerstandsfähiger als die bisher genehmigte Verpackung (z. B. dickere Blisterverpackung), müssen die Stabilitätsdaten über drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschliessen, und die Daten sind unverzüglich der Swissmedic vorzulegen, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). | | | |
| 4. Die verbleibenden Aufmachungen des Produkts müssen den in der Fachinformation enthaltenen Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex-te. | | | |
| 2. Angemessene Daten über die neue Verpackung (Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit beispielsweise für O ₂ , CO ₂ , Feuchtigkeit). | | | |
| 3. Ggf. ein Nachweis dafür, dass es zu keiner Wechselwirkung zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial kommt (also z. B. zu keiner Migration von Bestandteilen des beantragten Materials in den Inhalt und zu keinem Verlust von Bestandteilen des Produkts an die Verpackung); ferner eine Bestätigung, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den Vorgaben der Bedarfsgegenständeverordnung (SR 817.023.21) entspricht. | | | |
| 4. Eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), ggf. dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen | | | |

| |
|--|
| oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |
| 5. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |
| 6. Ggf. Gegenüberstellung der Spezifikationen der bisher genehmigten und die der beantragten Primärverpackung. |
| 7. Nicht zutreffend für die Schweiz. |
| 8. Erklärung, dass die verbleibenden Packungsgrössen der in der Fachinformation genehmigten Dosierungsanweisung und Behandlungsdauer entsprechen und angemessen sind. |
| Anmerkung zu B.II.e.1.b: Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist. |

| B.II.e.2 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Spezifikationsgrenzwerte für die Primärverpackung des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Hinzufügung 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 Sicherheits- oder Qualitätsproblems | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen. | | | |
| 2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen. | | | |
| 3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte. | | | |
| 4. Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert. | | | |
| 5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen. | | | |
| 3. Einzelheiten zur neuen Analysemethode und ggf. Validierungsdaten. | | | |
| 4. Chargenanalysedaten von zwei Chargen der Primärverpackung für alle Spezifikationsparameter. | | | |
| 5. Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant bzw. veraltet ist. | | | |

6. Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte.

| B.II.e.3 Änderung der Prüfmethode für die Primärverpackung des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Geringfügige Änderungen einer genehmigten Prüfmethode | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| b) Andere Änderungen einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| c) Streichung einer Prüfmethode, wenn bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist | 5 | 1 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass die aktualisierte Prüfmethode der bisher genehmigten Prüfmethode zumindest gleichwertig ist. | | | |
| 2. Die Analyseverfahren bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode). | | | |
| 3. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. | | | |
| 4. Der Wirkstoff / das Fertigprodukt ist kein biologischer / immunologischer Stoff. | | | |
| 5. Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA _{IN} hinzugefügt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Beschreibung der Analyseverfahren und einer Zusammenfassung der Validierungsdaten. | | | |
| 2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die bisher genehmigte und die beantragte Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung einer neuen Prüfmethode. | | | |

| B.II.e.4 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behälters oder des Verschlusses (Primärverpackung) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Nichtsterile Arzneimittel | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | IA |
| b) Die Änderung der Form oder der Abmessungen betrifft einen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials und könnte erhebliche Auswirkungen auf die Verabreichung, Verwendung, Sicherheit oder Stabilität des Fertigprodukts haben | | | II |
| c) Sterile Arzneimittel | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Keine Änderung der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung des Behälters. | | | |
| 2. Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der sich auf die Abgabe, Verabreichung, Sicherheit oder Haltbarkeit des Fertigprodukts auswirkt. | | | |
| 3. Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Oberflächen/Volumen Verhältnisses sind Stabilitätsstudien entsprechend den einschlägigen Leitlinien angelaufen, die relevanten Stabilitätsparameter wurden an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen (bzw. an mindestens drei bei biologischen / immunologischen Arzneimitteln) bewertet und der Gesuchstellerin liegen zufrieden stellende Stabilitätsergebnisse über mindestens drei Monate (bzw. mindestens 6 bei biologischen / immunologischen Arzneimitteln) vor. Ferner eine | | | |

| |
|---|
| Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen werden und dass die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |
| Dokumentation |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung, einer detaillierten Zeichnung und Angabe der Zusammensetzung des Behälterverschlussmaterials sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. |
| 2. Nicht zutreffend für die Schweiz. |
| 3. Bei terminal sterilisierten, sterilen Produkten sind Revalidierungsstudien durchgeführt worden. Ggf. sind die Nummern der in den Revalidierungsstudien verwendeten Chargen anzugeben. |
| 4. Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Oberflächen/Volumen Verhältnisses eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), ggf. dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung einer Änderung des Typs IA bzw. zum Zeitpunkt der Einreichung einer Änderung des Typs IB die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Eine Bestätigung, dass die Studien abgeschlossen und die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |

| B.II.e.5 Änderung der Packungsgrösse des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---|------------------------------|-----|
| a) Änderung der Anzahl der Einheiten (z. B. Tabletten, Ampullen) in einer Packung | Diese Änderung ist als regulatorische Änderung A.102 einzureichen | | |
| 1. Änderung innerhalb des Bereichs der derzeit genehmigten Packungsgrössen | | | |
| 2. Änderung ausserhalb des Bereichs der derzeit genehmigten Packungsgrössen | | | |
| b) Streichung einer oder mehrerer Packungsgrössen | Diese Änderung ist als regulatorische Änderung A.103 einzureichen | | |
| c) Änderung des Füllgewichts oder des Füllvolumens steriler parenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) einschliesslich biologischer oder immunologischer parenteraler Arzneimittel | | | II |
| d) Änderung des Füllgewichts oder Füllvolumens nichtparenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) | | 1, 2, 3 | IB |
| Dokumentation | | | |

| |
|---|
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. |
| 2. Begründung der neuen/verbleibenden Packungsgrösse, aus der hervorgeht, dass die neue/verbleibende Grösse den genehmigten Dosierungsanweisungen und der genehmigten Behandlungsdauer gemäss der Fachinformation entspricht. |
| 3. Erklärung, dass bei Produkten, bei denen Stabilitätsparameter betroffen sein könnten, Stabilitätsstudien nach den einschlägigen Richtlinien durchgeführt werden; Daten sind nur dann zu melden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). |
| Anmerkung zu B.II.e.5.c) und d): Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen der Dosisstärke des Arzneimittels ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist. |

| B.II.e.6 Änderung eines Bestandteils des (Primär-) Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigprodukts nicht in Kontakt kommt (Farbe des Flip-off-Verschlusses, Farbringcode auf Ampullen, Änderung des Nadelschutzes (anderer Kunststoff) usw.) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| a) Änderung, die sich auf die Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte auswirkt | 1 | 1 | IA _{IN} |
| b) Änderung, die sich nicht auf die Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte auswirkt | 1 | 1 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung betrifft keinen Teil des Verpackungsmaterials, der sich auf die Abgabe, Verabreichung, Sicherheit oder Haltbarkeit des Fertigprodukts auswirkt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| B.II.e.7 Änderung der Lieferanten von Verpackungskomponenten oder Verabreichungsvorrichtungen (sofern in der Zulassungsdokumentation Modul 3 aufgeführt) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| 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 Spacern für Dosierinhalatoren | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Keine Streichung von Verpackungskomponenten oder Verabreichungsvorrichtungen. | | | |
| 2. Die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verpackungskomponenten / Verabreichungsvorrichtung und die Designspezifikation bleiben unverändert. | | | |
| 3. Die Spezifikationen und die Qualitätskontrollmethode sind zumindest gleichwertig. | | | |
| 4. Ggf. bleiben die Sterilisierungsmethode und die Sterilisierungsbedingungen unverändert. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |

| |
|---|
| 2. Nachweis der CE-Kennzeichnung bei Vorrichtungen für Medizinprodukte. |
| 3. Ggf. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen. |

B.II.f) Stabilität

| B.II.f.1 Änderung der Haltbarkeitsfrist oder der Lagerungsbedingungen des Fertigprodukts | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| a) Verkürzung der Haltbarkeitsfrist des Fertigprodukts | | | |
| 1. In der Verkaufsverpackung | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| 2. Nach Anbruch | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| 3. Nach Verdünnung oder Rekonstitution | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| b) Verlängerung der Haltbarkeitsfrist des Fertigprodukts | | | |
| 1. In der Verkaufsverpackung (gestützt auf Echtzeitdaten) | | 1, 2, 3 | IB |
| 2. Nach Anbruch (gestützt auf Echtzeitdaten) | | 1, 2, 3 | IB |
| 3. Nach Verdünnung oder Rekonstitution (gestützt auf Echtzeitdaten) | | 1, 2, 3 | IB |
| 4. Verlängerung der Haltbarkeitsfrist aufgrund einer Extrapolation von Stabilitätsdaten, die nicht den ICH-Leitlinien entsprechen (*) | | | II |
| 5. Verlängerung der Haltbarkeitsfrist eines biologischen / immunologischen Arzneimittels gemäss einem genehmigten Stabilitätsprüfplan | | 1, 2, 3 | IB |
| c) Änderung der Lagerungsbedingungen für biologische / immunologische Arzneimittel, wenn die Stabilitätsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Stabilitätsprüfplan durchgeführt wurden | | | II |
| d) Änderung der Lagerungsbedingungen des Fertigprodukts oder des verdünnten / rekonstituierten Produkts | | 1, 2, 3 | IB |
| e) Änderung eines genehmigten Stabilitätsprüfplans | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen. | | | |
| 2. Die Änderung geht nicht mit einer Ausweitung der Akzeptanzkriterien der geprüften Parameter, einer Streichung von stabilitätsindizierenden Parametern oder einer Reduzierung der Häufigkeit einer Prüfung einher. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. Die betreffenden Angaben enthalten die Ergebnisse angemessener Echtzeit-Stabilitätsstudien (über die gesamte Laufzeit), die gemäss den einschlägigen Stabilitätsrichtlinien an mindestens zwei Pilotchargen ¹ des Fertigprodukts im zugelassenen Verpackungsmaterial und/oder nach Anbruch oder Rekonstitution durchgeführt wurden. Ggf. sind die Ergebnisse geeigneter mikrobiologischer Prüfungen vorzulegen. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| |
|--|
| 3. Kopie der genehmigten Laufzeitspezifikationen des Fertigprodukts und ggf. Spezifikationen nach Verdünnung/Rekonstitution oder nach Anbruch. |
| 4. Begründung der beantragten Änderungen. |
| * Anmerkung: Extrapolation nicht anwendbar bei biologischen / immunologischen Arzneimitteln. ¹ Pilotchargen können vorbehaltlich der Zusage akzeptiert werden, dass die Laufzeit an Produktionschargen überprüft wird. |

B.II.g) Design-Space und Change-Management-Protokoll nach der Zulassung

| B.II.g.1 Einführung eines neuen Design-Space oder Erweiterung eines zugelassenen Design-Space für das Fertigprodukt, die Folgendes betrifft: | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Einen oder mehrere Herstellschritte des Fertigprodukts einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder Prüfmethode | | 1, 2, 3 | II |
| b) Prüfmethode für Hilfsstoffe / Zwischenprodukte und/oder das Fertigprodukt | | 1, 2, 3 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Die Ergebnisse von Produkt- und Prozessentwicklungsstudien (einschliesslich Risikobewertung und ggf. multivariate Studien) belegen, dass ein systematisches mechanistisches Verständnis von Materialeigenschaften und Prozessparametern für die kritischen Qualitätseigenschaften des Fertigprodukts erreicht worden ist. | | | |
| 2. Tabellarische Beschreibung des Design-Space mit den Variablen (Materialeigenschaften und Prozessparameter, wenn zutreffend) und ihren beantragten Bereichen. | | | |
| 3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |

| B.II.g.2 Einführung eines Change-Management-Protokoll für das Fertigprodukt nach der Zulassung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | 1, 2, 3 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Detaillierte Beschreibung der beantragten Änderung. | | | |
| 2. Change-Management-Protokoll für das Fertigprodukt. | | | |
| 3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |

| B.II.g.3 Streichung eines genehmigten Change-Management-Protokoll für das Fertigprodukt | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| | 1 | 1, 2 | IA _{IN} |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Streichung des genehmigten Change-Management-Protokoll für das Fertigprodukt ist nicht auf unerwartete Ereignisse oder auf ausserhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse während der Implementierung der im Protokoll beschriebenen Änderungen zurückzuführen und hat keine Auswirkungen auf die bereits genehmigten Informationen in der Dokumentation. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Begründung der beantragten Streichung. | | | |
| 2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |

| B.II.g.4 Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Grössere Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll | | | II |
| b) Geringfügige Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll, die sich nicht auf die im Protokoll beschriebene Strategie auswirken | | 1 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Eine Erklärung, dass alle Änderungen innerhalb der derzeit zugelassenen Grenzwerte erfolgen; ferner eine Erklärung, dass für biologische / immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist. | | | |

| B.II.g.5 Implementierung vorgesehener Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokoll | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Die Implementierung der Änderung erfordert keine weiteren unterstützenden Daten | 1 | 1, 2, 4 | IA _{IN} |
| b) Die Implementierung der Änderung erfordert weitere unterstützende Daten | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| c) Implementierung der Änderung für ein biologisches / immunologisches Arzneimittel | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die beantragte Änderung wurde vollständig gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll vorgenommen, was eine sofortige Meldung nach Umsetzung der Änderung erfordert. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Verweis auf das genehmigte Change-Management-Protokoll. | | | |
| 2. Erklärung, dass die Änderung nach dem genehmigten Change-Management-Protokoll 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 gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll durchgeführten Studien. | | | |
| 4. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 5. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Fertigprodukts. | | | |

B.II.h Adventitious Agents Safety

| B.II.h.1 Aktualisierung der Informationen im Kapitel 3.2.A.2 "Adventitious Agents Safety Evaluation" | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Studien zu Herstellungsschritten, die das erste Mal bezüglich «Adventitious Agents» untersucht wurden | | | II |
| b) Austausch obsoleter Studien zu Herstellungsschritten im Zusammenhang mit «Adventitious Agents», die bereits in der Dokumentation vorhanden waren: | | | |
| 1. Mit Änderung der Risikobewertung | | | II |
| 2. Ohne Änderung der Risikobewertung | | 1, 2, 3 | IB |
| Dokumentation | | | |

- | |
|--|
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich der Einführung der neuen Studien zur Untersuchung der Eignung von Herstellungsschritten zur Inaktivierung / Reduzierung von «Adventitious Agents». |
| 2. Begründung dafür, dass die Studien sich nicht auf die Risikobewertung auswirken. |
| 3. Ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. |

1.2.3 B.III. CEP/TSE/Monographien

| B.III.1 Vorlage eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea oder Streichung eines Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea für einen Wirkstoff, für einen bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoff, Reagens, Zwischenprodukt oder für einen Hilfsstoff | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea gemäss der zutreffenden Ph. Eur. Monographie | | | |
| 1. Neues Zertifikat eines bereits zugelassenen Herstellers | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11 | 1, 2, 3, 4 | IA _{IN} |
| 2. Aktualisiertes Zertifikat eines bereits zugelassenen Herstellers | 1, 2, 3, 4, 8 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3. Neues Zertifikat eines neuen Herstellers (Austausch oder Hinzufügung) | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 4. Streichung von Zertifikaten (wenn für ein Material mehrere Zertifikate existieren) | 10 | 3 | IA |
| 5. Neues Zertifikat für einen nicht sterilen Wirkstoff, der in einem sterilen Arzneimittel verwendet werden soll, wenn in den letzten Syntheseschritten Wasser verwendet wird und wenn nicht geltend gemacht wird, dass das betreffende Material frei von Endotoxinen ist | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| b) TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea für einen Wirkstoff, ein Startmaterial, ein Reagens, ein Zwischenprodukt oder einen Hilfsstoff | | | |
| 1. Neues Zertifikat für einen Wirkstoff eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers | 3, 5, 6, 11 | 1, 2, 3, 4 | IA _{IN} |
| 2. Neues Zertifikat für ein Startmaterial, ein Reagens, ein Zwischenprodukt oder einen Hilfsstoff eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers | 3, 6, 9 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| 3. Aktualisiertes Zertifikat eines bereits zugelassenen Herstellers | 7, 9 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| 4. Streichung von Zertifikaten (wenn für ein Material mehrere Zertifikate existieren) | 10 | 3 | IA |
| 5. Neues / aktualisiertes Zertifikat eines bereits zugelassenen / neuen Herstellers, der Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet und bei dem eine Bewertung des Risikos einer potenziellen Kontamination mit «Adventitious Agents» erforderlich ist | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Freigabe- und Laufzeitspezifikationen des Fertigprodukts bleiben unverändert. | | | |
| 2. Unveränderte (ausser eine Einengung) zusätzliche (über die Ph. Eur. hinausgehende) Spezifikationen für Verunreinigungen (ausgenommen Lösungsmittelrückstände, soweit diese | | | |

| |
|--|
| den ICH-Anforderungen entsprechen) und produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrößenverteilung oder polymorphe Form), falls zutreffend. |
| 3. Im Herstellungsprozess des Wirkstoffs, Startmaterials, Reagens oder Zwischenprodukts werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, bei denen eine Bewertung der Virussicherheit erforderlich ist. |
| 4. Nur bei Wirkstoffen: Der Wirkstoff wird unmittelbar vor Verwendung geprüft, wenn im Ph. Eur. Eignungszertifikat keine Retest-Periode aufgeführt ist oder wenn in der Zulassungsdokumentation keine Daten vorgelegt wurden, die eine Retest-Periode belegen. |
| 5. Der Wirkstoff / das Startmaterial / das Reagens / das Zwischenprodukt / der Hilfsstoff ist nicht steril. |
| 6. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. |
| 7. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. |
| 8. Bei pflanzlichen Zubereitungen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösungsmittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein. |
| 9. Wenn aus Knochen hergestellte Gelatine in einem Arzneimittel zur parenteralen Anwendung zum Einsatz kommt, darf diese Gelatine ausschliesslich in Übereinstimmung mit den massgeblichen nationalen Vorschriften hergestellt werden. |
| 10. Mindestens ein Hersteller für das gleiche Material verbleibt in der Zulassungsdokumentation. |
| 11. Wenn der Wirkstoff kein steriler Stoff ist, aber in einem sterilen Arzneimittel verwendet werden soll, darf gemäss dem Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea (CEP) in den letzten Syntheseschritten kein Wasser verwendet werden. Falls in den letzten Syntheseschritten Wasser verwendet wird, muss erklärt werden, dass der Wirkstoff frei von bakteriellen Endotoxinen ist. |
| Dokumentation |
| 1. Kopie des gültigen (aktualisierten) Ph. Eur. Eignungszertifikats. |
| 2. Im Falle eines zusätzlichen Herstellungsstandorts, eine Gegenüberstellung der bisher genehmigten und beantragten Hersteller. |
| 3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation (vorgelegt im CTD-Format) sowie ggf. das aktualisierte Formular <i>Herstellerangaben HMV4</i> . |
| 4. Wo zutreffend: Belege für alle Stoffe, die in den Anwendungsbereich der aktuellen „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 Stoffe). Für diese Stoffe sind folgende Angaben erforderlich: Name des Herstellers, Spezies und Gewebe, aus welchen der Stoff hergestellt wird, Ursprungsland der Spendertiere sowie Verwendung des Stoffs. Zudem ein aktualisiertes Formular <i>Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4</i> . |
| 5. Bei einem neuem Wirkstoffhersteller: Ausgefülltes und unterschriebenes Formular <i>Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller HMV4</i> und Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität des Standorts. |
| 6. Ein geeigneter Nachweis als Bestätigung dafür, dass das in den letzten Syntheseschritten des Wirkstoffs verwendete Wasser die entsprechenden Anforderungen an die Qualität von Wasser für pharmazeutische Zwecke erfüllt. |

| B.III.2 Änderung zur Erzielung der Übereinstimmung mit der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Änderung der Spezifikationen einer Substanz, die bisher nicht der Pharmacopoea Europaea entsprach, zur Erzielung der vollständigen | | | |

| | | | |
|---|----------------------|-------------------|------------------------|
| Übereinstimmung mit der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica | | | |
| 1. Wirkstoff | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA_{IN} |
| 2. Hilfsstoff / Startmaterial des Wirkstoffs | 1, 2, 4 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| b) Änderung zur Erzielung der Übereinstimmung mit der Aktualisierung der zutreffenden Monographie der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica | 1, 2, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| c) Änderung der Spezifikationen von der Pharmacopoea Helvetica zur Pharmacopoea Europaea | 1, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung erfolgt ausschliesslich zur vollständigen Übereinstimmung mit dem Arzneibuch. Alle in der Spezifikation vorgesehenen Prüfungen (mit Ausnahme zusätzlicher Prüfungen) müssen nach der Änderung dem im Arzneibuch beschriebenen Standard entsprechen. | | | |
| 2. Zusätzliche Spezifikationen zum Arzneibuch für produktspezifische Merkmale bleiben unverändert (z. B. Partikelgrössenverteilung, polymorphe Form, oder Bioassays, Aggregate). | | | |
| 3. Keine erheblichen Änderungen des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils, ausser die Spezifikationen werden eingengt. | | | |
| 4. Eine zusätzliche Validierung einer neuen oder geänderten Arzneibuchmethode ist nicht erforderlich. | | | |
| 5. Bei pflanzlichen Zubereitungen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösungsmittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und beantragten Spezifikationen. | | | |
| 3. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von zwei Produktionschargen des betreffenden Stoffs für alle Prüfungen der neuen Spezifikation und ggf. zusätzlich vergleichende Dissolutionsprofile von mindestens einer Pilotcharge des Fertigprodukts. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus. | | | |
| 4. Daten als Nachweis der Eignung der Monographie zur Stoffkontrolle, z. B. ein Vergleich der potenziellen Verunreinigungen mit den in der Monographie aufgeführten Verunreinigungen. | | | |
| Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, der Swissmedic über eine angepasste Monographie der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica zu informieren, wenn in der Zulassungsdokumentation eines zugelassenen Arzneimittels auf die „aktuelle Ausgabe“ verwiesen wird. | | | |

1.2.4 B.IV. Medizinprodukte

| B.IV.1 Änderung einer Mess- oder Verabreichungsvorrichtung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die nicht Bestandteil der Primärverpackung ist | | | |
| 1. Vorrichtung mit CE-Kennzeichnung | 1, 2, 3, 6, 7 | 1, 2, 4 | IA _{IN} |
| 2. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend | | | |
| 3. Spacer für Dosierinhalatoren oder andere Vorrichtungen, die einen erheblichen Einfluss auf die Verabreichung des im jeweiligen Produkt enthaltenen Wirkstoffs haben könnten (z. B. Vernebler) | | | II |
| b) Streichung einer Vorrichtung | 4, 5 | 1, 5 | IA _{IN} |
| c) Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die Bestandteil der Primärverpackung ist | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die beantragte Mess- oder Verabreichungsvorrichtung liefert genau die Dosis des Arzneimittels, die erforderlich ist und mit der genehmigten Dosierungsanweisung übereinstimmt; Ergebnisse entsprechender Studien liegen vor. | | | |
| 2. Die neue Vorrichtung ist mit dem Arzneimittel kompatibel. | | | |
| 3. Die Änderung führt nicht zu substanziellen Änderungen der Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten. | | | |
| 4. Das Arzneimittel kann immer noch genau verabreicht werden. | | | |
| 5. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. | | | |
| 6. Das Medizinprodukt wird nicht als Lösungsmittel für das Arzneimittel verwendet. | | | |
| 7. Wenn eine Messfunktion beabsichtigt ist, sollte die CE-Kennzeichnung auch die Messfunktion abdecken. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung, einer detaillierten Zeichnung und Angabe der Zusammensetzung des Materials der Vorrichtung, ggf. des Lieferanten sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |
| 2. Nachweis der CE-Kennzeichnung; wenn eine Messfunktion beabsichtigt ist, sollte der Nachweis der CE-Kennzeichnung auch die 4-stellige Nummer der benannten Stelle enthalten. | | | |
| 3. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. | | | |
| 4. Nicht zutreffend für die Schweiz. | | | |
| 5. Begründung für die Streichung der Vorrichtung. | | | |
| Anmerkung zu B.IV.1.c: Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist. | | | |

1.3 C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance**1.3.1 C.I. Humanarzneimittel**

| C.I.1 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten, mit der das Ergebnis eines Verwaltungsmassnahmeverfahrens von der Swissmedic umgesetzt werden soll: | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| a) Das Arzneimittel fällt in den für das Verfahren definierten Anwendungsbereich | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| b) Das Arzneimittel fällt nicht in den für das Verfahren definierten Anwendungsbereich; die Änderung dient jedoch der Umsetzung des Verfahrens, und von der Zulassungsinhaberin wird die Vorlage weiterer Daten nicht verlangt | | 1, 2, 3 | IB |
| c) Das Arzneimittel fällt nicht in den für das Verfahren definierten Anwendungsbereich; die Änderung dient jedoch der Umsetzung des Ergebnisses des Verfahrens, und von der Zulassungsinhaberin werden zusätzliche neue Daten vorgelegt | | 1, 3 | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Mit der Änderung wird der von der Swissmedic geforderte Wortlaut eingeführt; die Vorlage zusätzlicher Informationen und/oder eine weitere Beurteilung ist jedoch nicht erforderlich. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Dem Änderungsgesuch ist ein Verweis auf die betreffende Verfügung zusammen mit den Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten beizufügen. | | | |
| 2. Eine Erklärung, dass die vorgeschlagenen Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte hinsichtlich der betreffenden Abschnitte mit den entsprechenden Angaben übereinstimmen, die der Verfügung beigefügt wurde. | | | |
| 3. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| C.I.2 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten eines Arzneimittels mit bekanntem Wirkstoff mit/ohne Innovation, Biosimilar oder Präparat im Parallelimport nach einer Bewertung derselben Änderung des Referenzarzneimittels / Referenzpräparats | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| a) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die von der Zulassungsinhaberin keine weiteren Daten verlangt werden | 1, 2 | 1, 2 | IA_{IN} |
| b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die die Zulassungsinhaberin zur Begründung neue zusätzliche Daten (z. B. Vergleichbarkeit) vorzulegen hat | | | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Arzneimittelinformation des Arzneimittels verfügt in den von der Änderung betroffenen Rubriken über den identischen Text wie das Referenzarzneimittel / Referenzpräparat. | | | |
| 2. Falls zutreffend, sind Passagen des Referenzarzneimittels / Referenzpräparats im Zusammenhang mit Unterlagenschutz gestrichen (im Korrekturmodus). | | | |
| Dokumentation | | | |

| |
|--|
| 1. Nicht zutreffend für die Schweiz. |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. |

| C.I.3 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten entsprechend dem Ergebnis eines Verfahrens von der Swissmedic im Zusammenhang mit regelmässig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) oder mit Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (PASS) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Umsetzung des mit der Swissmedic vereinbarten Wortlauts | 1 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die die Zulassungsinhaberin zur Begründung neue zusätzliche Daten vorzulegen hat | | 2 | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Mit der Änderung wird der von der Swissmedic geforderte Wortlaut eingeführt; die Vorlage zusätzlicher Informationen und/oder eine weitere Beurteilung ist jedoch nicht erforderlich. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Dem Änderungsgesuch ist ein Verweis auf die betreffende Verfügung beizufügen. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| C.I.4 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer qualitätsrelevanter, präklinischer oder klinischer Daten oder neuer Daten zur Pharmacovigilance ² | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| | | | II |

| C.I.5 Änderung der Abgabekategorie | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Für ein Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff ohne Innovation oder ein Biosimilar nach einer genehmigten Änderung der Abgabekategorie des Referenzarzneimittels | | 2 | IB |
| b) Für alle anderen Arzneimittel | | 1, 2 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Wissenschaftliche Dokumentation. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

| C.I.6 Änderung der therapeutischen Indikation(en) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Hinzufügung einer neuen oder Änderung einer genehmigten therapeutischen Indikation | | 1, 2, 3, 4 | II |
| b) Streichung einer therapeutischen Indikation | | 4 | IB |
| Dokumentation | | | |

² Bei Änderungen von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung gilt C.I.101.

| |
|---|
| 1. Qualität: Wenn zutreffend, ist Section 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex und einer tabellarischen Gegenüberstellung ergänzt. |
| 2. Präklinik: <ul style="list-style-type: none"> - Mit kritischen sicherheitsrelevanten Punkten ergänzte Section 2.4. - Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die neue Indikation. Bei neu identifizierten Risiken sowie bei Verlängerung der Anwendungsdauer sind in der Regel neue experimentelle Studien einzureichen. Diese sind entsprechend in Section 2.6 zusammenzufassen und die Studien in Modul 4 einzufügen. Bei Einbezug von neuen Populationen sind spezifische nichtklinische Studien sowie entsprechende Dosisfindungsstudien zu berücksichtigen. - Ein «Environmental Risk Assessment» (ERA) ist vorzulegen, da bei einer Indikationserweiterung von einer erhöhten Umweltbelastung auszugehen ist. Das Nichteinreichen des ERA ist zu begründen. |
| 3. Klinik: Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit für die neue(n) Indikation(en) <ul style="list-style-type: none"> - Studien zur Pharmakokinetik (PK) (Section 5.3.1 und 5.3.3) (falls zutreffend), beispielsweise <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der PK in speziellen Populationen, welche bei der primären Indikation nicht untersucht wurden (Section 5.3.3.3). - Untersuchung der PK bei Patienten der neu beantragten Indikation(en) (Section 5.3.3.2) (z. B. wenn das Organsystem, in welchem das Präparat in der neuen Indikation eingesetzt werden soll, sich von den primär behandelten Organsystemen unterscheidet). - zusätzliche Interaktionsstudien zur Populationskinetik (Section 5.3.3.5). - Studien zur Pharmakodynamik (PD) (Section 5.3.4) <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Wirkungsmechanismus in der/den neu beantragten Indikation(en). - evtl. PK/PD-Analysen zur Bestimmung der effektiven Wirkkonzentration. - Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit (Section 5.3.5) <ul style="list-style-type: none"> - Dosisfindungsstudien bzw. adäquate Begründung, warum die bisherige Dosierung auch für die neue(n) Indikation(en) adäquat ist. - Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in der/den neu beantragten Indikation(en) einschliesslich spezifischer, in Abhängigkeit von der Indikation erforderlicher Studien wie z. B. Langzeitstudien. - evtl. gepoolte Analyse der Phase III (und Phase II)-Daten - Falls die neue Indikation mit einer neuen Dosierungsempfehlung und/oder Dosisstärke verbunden ist, siehe auch die Anforderungen an die Dokumentation zu C.I.101 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung und/oder zur Zulassungserweiterung 2.c) Änderung oder Ergänzung einer Dosisstärke. |
| 4. Überarbeitete Arzneimittelinformationstexte. |

| C.I.7 Streichung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|-----|
| a) Einer Darreichungsform | | 1, 2 | IB |
| b) Einer Dosisstärke | | 1, 2 | IB |
| Dokumentation | | | |
| 1. Erklärung, dass die verbleibenden Aufmachungen des Produkts den Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen, die in der Fachinformation enthalten sind ³ . | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |

C.I.8 – C.I.11: nicht zutreffend für die Schweiz

³ respektive, dass die Dosierungsanweisung mit den restlichen Dosisstärken abgedeckt werden kann oder dass die Streichung klinisch vertretbar ist.

| | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| C.I.12 Aufnahme oder Streichung des schwarzen Dreiecks bzw. Aufnahme oder Streichung von Erläuterungen zu Arzneimitteln in der Liste der Arzneimittel, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| | 1 | 1, 2 | IA _{IN} ⁴ |
| Bedingungen | | | |
| 1. Das Arzneimittel wird in die Liste der Arzneimittel aufgenommen, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist, bzw. das Arzneimittel wird aus dieser Liste gestrichen. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Dem Änderungsgesuch ist ein Verweis auf die Liste der Arzneimittel beizufügen, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist. | | | |
| 2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte. | | | |
| C.I.13 Andere Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance, bei denen der Swissmedic Studien vorgelegt werden müssen | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| | | | II |
| C.I.100 Sicherheitsrelevante Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer qualitätsrelevanter, präklinischer oder klinischer Daten oder neuer Daten zur Pharmacovigilance | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| | | | II |
| C.I.101 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
| | | 1, 2, 3 | II |
| Dokumentation | | | |
| 1. Qualität: Wenn zutreffend, ergänzte Section 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex und einer tabellarischen Gegenüberstellung. | | | |
| 2. Präklinik: <ul style="list-style-type: none"> - Mit kritischen sicherheitsrelevanten Punkten ergänzte Section 2.4. - Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die neue Dosierungsempfehlung unter besonderer Berücksichtigung der Sicherheitsabstände. | | | |
| 3. Klinik: <ul style="list-style-type: none"> - Die Anforderungen sind abhängig von der Art der Änderung. Üblicherweise sind entsprechende Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit (Section 5.3.5) einzureichen, einschliesslich spezifischer, in Abhängigkeit von der Indikation erforderlicher Studien wie z. B. Langzeitstudien. Bei höheren Dosierungen ist der Schwerpunkt auf die Sicherheit, bei niedrigeren Dosierungen auf die Wirksamkeit zu legen. Eventuell sind, insbesondere bei höheren als den bisher zugelassenen Dosierungsempfehlungen, zusätzliche Daten zur Sicherheitspharmakologie erforderlich. | | | |

⁴ Diese Änderung betrifft den Fall, dass die Aufnahme oder Streichung des schwarzen Dreiecks oder von Erläuterungen nicht im Rahmen eines sonstigen Verfahrens (z. B. eines Erneuerungs- oder Änderungsverfahrens im Zusammenhang mit der Arzneimittelinformation) erfolgt.

- | |
|--|
| - Ändert sich ausschliesslich das Dosierungsintervall, kann ein PK- oder PD-Bridging ausreichend sein. |
|--|

| C.I.102 Erweiterung des Unterlagenschutzes für Indikationserweiterungen | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1, 2, 3 | 1 | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Es handelt sich um eine neue Indikation mit einer Unterlagenschutzdauer von drei Jahren. | | | |
| 2. Mit der neuen Indikation existiert ein bedeutender klinischer Nutzen gegenüber den zum Einreichzeitpunkt des Gesuchs um erweiterten Unterlagenschutz bestehenden Therapien. | | | |
| 3. Die neue Indikation wird durch umfangreiche klinische Prüfungen gestützt. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Stichhaltiger Nachweis, dass eine bedeutende therapeutische Verbesserung vorliegt: Anhand der umfangreichen klinischen Studiendaten kann gezeigt werden, dass sich in einem Anwendungsgebiet das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu den verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten bedeutend verbessert. | | | |

| C.I.103 Unterlagenschutz für rein pädiatrische Anwendung | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1, 2, 3 | | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Das Arzneimittel ist speziell und ausschliesslich für die pädiatrische Anwendung vorgesehen. | | | |
| 2. Es wurde noch für kein anderes von der Swissmedic zugelassenes Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff für die gleiche spezielle pädiatrische Anwendung ein Unterlagenschutz vergeben. | | | |
| 3. Die für die Zulassung eingereichten Studien stimmen mit dem genehmigten pädiatrischen Prüfkonzept nach Artikel 54a HMG überein und alle Massnahmen zur beantragten Population aus dem pädiatrischen Prüfkonzept sind erfüllt. | | | |

| C.I.104 Unterlagenschutz für wichtige Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (ODS) | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|---------------------------|------------------------------|-----|
| | 1, 2 | | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Dem Arzneimittel wurde von der Swissmedic der Orphan Drug-Status verliehen. | | | |
| 2. Es wurde noch für kein anderes von der Swissmedic zugelassenes Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff für die gleiche Anwendung ein Unterlagenschutz vergeben. | | | |

1.4 X. Änderungen zu PMF

| X. Änderungen zu PMF | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| a) Typ IA _{IN} (gemäss EU D. PMF/VAMF) | 1 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Typ IA (gemäss EU D. PMF/VAMF) | 1 | 1, 2 | IA |
| c) Typ IB (gemäss EU D. PMF/VAMF) | 1 | 1, 2 | IB |
| d) Typ II (gemäss EU B.V.a.1 PMF/VAMF bzw. D. PMF/VAMF) | | | |
| 1. Erstmalige Aufnahme eines neuen Plasma Master File (EU B.V.a.1.a) | 1 | 1, 2 | II |
| 2. Andere Änderung Typ II (EU D. PMF/VAMF) | 1 | 1, 2 | II |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Einreichung des Gesuchs pro PMF für eine oder mehrere PMF-Änderungen erfolgt nach der höchsten Kategorie gemäss Einstufung der europäischen Guideline unter „B.V.a.1 PMF/VAMF“ bzw. „D. PMF/VAMF“. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. | | | |
| 2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten Situation und der beantragten Änderungen. | | | |

1.5 Y. Diverse Änderungen zu Komplementärarzneimitteln und Arzneimitteln nach Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG

| Y.1 Änderung des reduzierten Dossiers | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | 1 | 1 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Siehe Komplementär und Phytoarzneimittelverordnung (KPAV). | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Siehe KPAV Anhang 3. | | | |

| Y.2 Änderung des Firmenbasisdossiers | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| a) Für Komplementärarzneimittel geführt in HOMANT | 1 | 1 | IB |
| b) Für Komplementärarzneimittel geführt in HOMANT Asia | 1 | 1 | IB |
| c) Für Einzeltees, Husten- und Halsbonbons sowie Pastillen gemäss Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG | 1 | 1 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung betrifft eine Angabe, die auf dem letzten Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV HMGV4</i> gemacht wurde. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisiertes Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV HMGV4</i> . | | | |

| Y.3 Änderung des Master-Dossiers | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | Typ |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | 1 | 1 | IB |
| Bedingungen | | | |
| 1. Die Änderung betrifft eine Angabe, die auf dem letzten Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV HMGV4</i> gemacht wurde. | | | |
| Dokumentation | | | |
| 1. Aktualisiertes Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV HMGV4</i> . | | | |

1.6 Z. Zulassungserweiterungen

| | |
|-----------|---|
| 1. | Änderung des Wirkstoffs: |
| | a) Ersetzen eines chemischen Wirkstoffs durch einen anderen Salz/Ester-Komplex oder ein anderes Salz/Ester-Derivat mit derselben Wirkungskomponente bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen. |
| | b) Ersetzen durch ein anderes Isomer oder eine andere Isomerenmischung bzw. Ersetzen einer Mischung durch ein isoliertes Isomer (z. B. Ersetzen eines Razemats durch ein einzelnes Enantiomer) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen. |
| | c) Ersetzen eines biologischen Wirkstoffs durch einen Wirkstoff mit einer geringfügig anderen Molekularstruktur bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen, mit folgenden Ausnahmen: - Änderungen am Wirkstoff eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Impfstoffs gegen Influenza, - Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen bei einem Impfstoff gegen das humane SARS-CoV-2. |
| | d) Änderung des bei der Herstellung des Antigens oder des Ursprungsmaterials verwendeten Vektors, einschliesslich der Verwendung einer neuen Stammzellbank aus einer anderen Quelle bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen. |
| | e) Ein neuer Ligand bzw. Kopplungsmechanismus für ein radioaktives Arzneimittel bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen. |
| | f) Wesentliche Änderung des Lösungsmittels für die Extraktion oder des Verhältnisses des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen. |
| 2. | Änderung der Dosisstärke, der Darreichungsform und des Applikationsweges: |
| | a) Änderung der Bioverfügbarkeit. |
| | b) Pharmakokinetische Änderung, z. B. Änderung der Freigaberate. |
| | c) Änderung oder Ergänzung einer Dosisstärke. |
| | d) Änderung oder Ergänzung einer Darreichungsform. |
| | e) Änderung oder Ergänzung eines Applikationsweges. ⁵ |
| 3. | Für Humanarzneimittel nicht zutreffend. |
| 4. | Andere Zulassungserweiterung: z.B. Umklassierung von Wirkstoff zu Hilfsstoff oder Streichung von Wirkstoff |

⁵ Bei der parenteralen Anwendung muss zwischen intraarterieller, intravenöser, intramuskulärer, subkutaner und anderer Applikation unterschieden werden.