

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Definitionen, Begriffe, Abkürzungen .....</b>	<b>1</b>
1.1	Definitionen und Begriffe .....	1
1.1.1	Genehmigungspflichtige Änderungen mit wissenschaftlicher Begutachtung zur Qualität .....	1
1.2	Abkürzungen .....	1
<b>2</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Geltungsbereich .....</b>	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Rechtsgrundlagen .....</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Mitgeltende Dokumente .....</b>	<b>2</b>
<b>6</b>	<b>Einstufung „Änderung Qualität gross“ und „Änderung Qualität klein“ .....</b>	<b>3</b>
<b>7</b>	<b>Anhang: Definition der genehmigungspflichtigen Änderungen Qualität gross .....</b>	<b>4</b>

## Änderungshistorie

*Mindestens letzte Versionsänderung sichtbar, wobei nicht zwingend bei 01 beginnend.*

Version	Gültig und verbindlich ab	Ohne Versionsänderung angepasst	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum (Kürzel) Autor/in
<b>01</b>		<b>30.05.17</b>	<b>Formale Anpassung an Vorgabenmanagement der Swissmedic: Umwandlung Verwaltungsverordnung in Wegleitung; keine inhaltlichen Veränderungen vorgenommen</b>	<b>wer</b>

## 1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

### 1.1 Definitionen und Begriffe

#### 1.1.1 Genehmigungspflichtige Änderungen mit wissenschaftlicher Begutachtung zur Qualität

Als genehmigungspflichtige Änderungen mit wissenschaftlicher Begutachtung zur Qualität, nachfolgend „genehmigungspflichtige Änderungen Qualität“ genannt, gelten alle Änderungen zur Qualität eines Arzneimittels, sofern es sich nicht um eine meldepflichtige Änderung nach Anhang 8 der AMZV oder um eine wesentliche Änderung nach Anhang 9 AMZV handelt.

#### 1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln vom 9. November 2001 <sup>1</sup> (Arzneimittel-Zulassungsverordnung)
DMF	Drug Master File
EU	Europäische Union
HGebV	Verordnung über die Gebühren des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 2. Dezember 2011 <sup>2</sup> (Heilmittel-Gebührenverordnung)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
TSE	Transmissible spongiforme Enzephalopathie

<sup>1</sup> [SR 812.212.22](#)

<sup>2</sup> [SR 812.214.5](#)

VAM Verordnung über die Arzneimittel vom 17. Oktober 2001<sup>3</sup> (Arzneimittelverordnung)  
 VICH International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

## 2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Anleitung beschreibt die Einstufung der genehmigungspflichtigen Änderungen Qualität in „Änderung Qualität gross“ und „Änderung Qualität klein“.

Die europäischen Variation Nummern (z.B. EU B.I.a.2) werden zur Information und als Hilfe für die Gesuchstellerin zur richtigen Zuordnung der genehmigungspflichtigen Änderungen Qualität im Anhang dieser Anleitung angegeben. Die Einstufung als „Änderung Qualität gross“ ist im Anhang abschliessend definiert und entspricht inhaltlich der europäischen „Type II Variation“.

Beim vorliegenden Dokument handelt sich um eine Wegleitung, die sich an die Verwaltungsorgane richtet. Die Anleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Bearbeitung von genehmigungspflichtigen Änderungen Qualität einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Dritten soll durch die Publikation der Anleitung transparent gemacht werden, welche Anforderungen gemäss Swissmedic zu erfüllen sind.

Die Anleitung legt folgendes fest: die Einstufung in „Änderung Qualität gross“ und „Änderung Qualität klein“ für genehmigungspflichtige Änderungen nach Artikel 10 VAM und Anhang 7 Ziffer 2 Absatz 1 Ziffer 1 (Art. 22a) AMZV (Genehmigungspflichtige Änderungen zur Qualität mit wissenschaftlicher Begutachtung).

## 3 Geltungsbereich

Die Anleitung regelt die Einreichung von Gesuchen um genehmigungspflichtige Änderungen Qualität (Anh. 7 Ziff. 2 Abs. 1 Ziff. 1 AMZV) von Human- und Tierarzneimitteln. Diese Anleitung wird im Swissmedic Prozess *Genehmigungspflichtige Änderungen mit wissenschaftlicher Begutachtung* (ZL302) eingesetzt.

Genehmigungspflichtige Änderungen mit wissenschaftlicher Begutachtung, welche nicht die Qualität betreffen (Anh. 7 Ziff. 2 Abs. 1 Ziff. 2, 3, 7 und 8 AMZV) sind nicht Gegenstand dieser Anleitung. Ausserhalb des Geltungsbereichs dieser Anleitung sind alle Änderungen von Firmenbasisdossiers, reduzierten Dossiers und Master-Dossiers komplementärmedizinischer Arzneimittel (diese Änderungen werden durch die Abteilung Komplementär- und Phytoarzneimittel bearbeitet).

## 4 Rechtsgrundlagen

Genehmigungspflichtige Änderungen mit wissenschaftlicher Begutachtung zur Qualität von Human- und Tierarzneimittel richten sich nach folgenden Rechtsgrundlagen:

VAM: Artikel 10 Genehmigungspflichtige Änderungen  
 AMZV: Artikel 22a i. V. m. Anhang 7 Ziffer 2 Absatz 1 Ziffer 1 (Genehmigungspflichtige Änderungen)

## 5 Mitgeltende Dokumente

### Dokumentenidentifikation

[ZL000\\_00\\_006d\\_WL Fristen Zulassungsgesuche](#)

[ZL000\\_00\\_003d\\_FO Gesuch Zulassung / Änderung für Humanarzneimittel](#)

[ZL000\\_00\\_024d\\_FO Gesuch Zulassung / Änderung Tierarzneimittel](#)

[ZL302\\_00\\_001d\\_FO Genehmigungspflichtige Änderung Qualität](#)

[ZL000\\_00\\_001d\\_WL Formale Anforderungen](#)

[ZL000\\_00\\_002d\\_VZ Tabelle einzureichende Unterlagen](#)

<sup>3</sup> [SR 812.212.21](#)

## **6 Einstufung „Änderung Qualität gross“ und „Änderung Qualität klein“**

In der HGebV werden die genehmigungspflichtigen Änderungen Qualität in „Änderung Qualität gross“ und „Änderung Qualität klein“ unterteilt. Diese Unterteilung soll den für die wissenschaftliche Begutachtung erbrachten Aufwand widerspiegeln.

Die Einstufung als „Änderung Qualität gross“ ist im Anhang abschliessend definiert. Eine genehmigungspflichtige Änderung Qualität, die nicht im Anhang definiert ist, ist demzufolge eine „Änderung Qualität klein“.

## 7 Anhang: Definition der genehmigungspflichtigen Änderungen Qualität gross

### WIRKSTOFF

#### Herstellung

Änderung des Herstellers eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs/Reagens/Zwischenprodukts oder Änderung des Herstellers (ggf. auch der Standorte der Qualitätskontrolle) des Wirkstoffs, bei dem die genehmigte Dokumentation kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) enthält. (EU B.I.a.1)	
Einführung eines Herstellers des Wirkstoffs, für den es ein DMF gibt. (EU B.I.a.1.b)	gross
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. (EU B.I.a.1.c)	gross
Neuer Hersteller von Material, für das eine Bewertung der Virussicherheit und/oder des TSE-Risikos erforderlich ist. (EU B.I.a.1.d)	gross
Die Änderung betrifft einen biologischen Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff/ein Reagens/ein Zwischenprodukt, der bei der Herstellung eines biologischen/immunologischen Fertigprodukts Verwendung findet. (EU B.I.a.1.e)	gross
Einführung eines neuen Herstellers des Wirkstoffs, für den es kein DMF gibt, und der umfangreiche Anpassungen des Wirkstoffteils in der Dokumentation erfordert. (EU B.I.a.1.g)	gross
Änderungen des Standorts für die Qualitätskontrolle bei einem biologischen Wirkstoff: Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem die Chargenkontrolle/Prüfung u.a. unter Anwendung einer biologischen/immunologischen/immunochemischen Methode stattfindet. (EU B.I.a.1.j)	gross
Änderungen des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs. (EU B.I.a.2)	
Substanzielle Änderungen des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten. (EU B.I.a.2.b)	gross
Die Änderung betrifft einen biologischen/immunologischen Stoff oder die Verwendung eines anderen chemisch gewonnenen Stoffs zur Herstellung eines biologischen/immunologischen Stoffs, der erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnte und bezieht sich nicht auf ein Protokoll. (EU B.I.a.2.c)	gross
Die Änderung betrifft ein pflanzliches Arzneimittel und eines der folgenden Elemente wird geändert: Herstellungsweg oder Produktion. (EU B.I.a.2.d)	gross
Änderung der Chargengrösse (inkl. Chargengrössenbereich) des Wirkstoffs oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffes verwendeten Zwischenprodukts. (EU B.I.a.3)	
Die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen/immunologischen Wirkstoffs. (EU B.I.a.3.c)	gross
Änderung von Inprozesskontrollen oder -grenzwerten bei der Herstellung des Wirkstoffs. (EU B.I.a.4)	
Ausweitung der genehmigten Inprozessgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnte. (EU B.I.a.4.d)	gross

Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnte. (EU B.I.a.4.e)	gross
Änderungen des Wirkstoffs eines saisonalen Impfstoffs gegen Influenza. (EU B.I.a.5)	
Austausch des Stamms/der Stämme in einem saisonalen Impfstoff gegen Influenza. (EU B.I.a.5.a)	gross

### Kontrolle des Wirkstoffs

Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten eines Wirkstoffs oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs/Zwischenprodukts/Reagens. (EU B.I.b.1)	
Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts haben könnte. (EU B.I.b.1.e)	gross
Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs von Spezifikationsgrenzwerten für den Wirkstoff. (EU B.I.b.1.f)	gross
Ausweitung der genehmigten Spezifikationsgrenzwerte für Ausgangsstoffe/Zwischenprodukte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts haben könnte. (EU B.I.b.1.g)	gross
Änderung der Prüfmethode für einen Wirkstoff oder für bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendete Ausgangsstoffe/Zwischenprodukte/Reagenzien. (EU B.I.b.2)	
Substanzielle Änderung oder Austausch einer biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet wird. (EU B.I.b.2.d)	gross

### Behälterverschlussystem

Änderung der Primärverpackung des Wirkstoffs. (EU B.I.c.1)	
Qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung für sterile und nicht gefrorene biologische/immunologische Wirkstoffe. (EU B.I.c.1.b)	gross

### Stabilität

Änderung der Retest-Periode/der Haltbarkeitsfrist oder der Lagerungsbedingungen des Wirkstoffs, falls kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) mit Retest-Periode Teil der genehmigten Dokumentation ist. (EU B.I.d.1)	
Retest-Periode/Haltbarkeitsfrist	
Verlängerung der Retest-Periode aufgrund einer Extrapolation von Stabilitätsdaten, die nicht den ICH/VICH-Leitlinien entsprechen (nicht anwendbar bei biologischen/immunologischen Wirkstoffen). (EU B.I.d.1.a.2)	gross
Verlängerung der Haltbarkeitsfrist eines biologischen/immunologischen Wirkstoffs, die keinem genehmigten Stabilitätsprotokoll entspricht. (EU B.I.d.1.a.3)	gross
Lagerungsbedingungen	
Änderungen der Lagerungsbedingungen biologischer/immunologischer Wirkstoffe, wenn die Stabilitätsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Stabilitätsprotokoll durchgeführt wurden. (EU B.I.d.1.b.2)	gross

### Design Space und Change Management Protocol nach der Zulassung

Einführung eines neuen Design Space oder Erweiterung eines zugelassenen Design Space für den Wirkstoff, die Folgendes betrifft: (EU B.I.e.1)	
Einen Herstellschritt des Wirkstoffs einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder Prüfmethode. (EU B.I.e.1.a)	gross

Prüfmethoden für Ausgangsstoffe / Reagenzien / Zwischenprodukte und/oder den Wirkstoff. (EU B.I.e.1.b)	gross
Einführung eines Change Management Protocol für den Wirkstoff nach der Zulassung. (EU B.I.e.2)	gross
Änderungen eines genehmigten Change Management Protocol (EU B.I.e.4)	
Grössere Änderungen eines genehmigten Change Management Protocol (EU B.I.e.4.a)	gross

## FERTIGPRODUKT

### Beschreibung und Zusammensetzung

Änderung der Form oder der Abmessungen der Darreichungsform. (EU B.II.a.2)	
Aufnahme eines neuen Kits für eine radioaktive Arzneimittelzubereitung mit veränderter Füllmenge (EU B.II.a.2.c)	gross
Änderung der Zusammensetzung (Hilfsstoffe) des Fertigprodukts. (EU B.II.a.3)	
Änderungen bei den Bestandteilen von Geschmacks- oder Farbstoffen	
Oral verabreichte biologische Tierarzneimittel, bei denen der Farb- oder Geschmacksstoff wichtig für die Aufnahme durch die Zieltierart ist. (EU B.II.a.3.a.3)	gross
Andere Hilfsstoffe	
Qualitative oder quantitative Änderungen bei einem oder mehreren Hilfsstoffen, die eine erhebliche Auswirkung auf die Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten. (EU B.II.a.3.b.2)	gross
Änderungen bei einem biologischen/immunologischen Fertigprodukt. (EU B.II.a.3.b.3)	gross
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. (EU B.II.a.3.b.4)	gross
Änderung, die sich auf eine Bioäquivalenzstudie stützt. (EU B.II.a.3.b.5)	gross
Änderung des Gewichts des Überzugs oraler Darreichungsformen oder Änderung des Gewichts von Kapselhüllen. (EU B.II.a.4)	
Magensaftresistente, verändert oder verlängert freisetzende Darreichungsformen, bei denen der Überzug für den Freisetzungsmechanismus wesentlich ist. (EU B.II.a.4.b)	gross
Änderung der Konzentration eines als Einzeldosis vollständig verabreichten parenteralen Arzneimittels, wobei die Wirkstoffmenge pro Einzeldosis (d.h. die Stärke) unverändert bleibt. (EU B.II.a.5)	gross

### Herstellung

Austausch oder Hinzufügung eines Herstellungsstandorts für einen Teil oder den gesamten Herstellungsprozess des Fertigprodukts. (EU B.II.b.1)	
Standort, an dem ein oder mehrere alle Herstellungsschritte für biologische/immunologische Fertigprodukte oder für Darreichungsformen mit komplexen Herstellungsprozessen durchgeführt werden, mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle und der Sekundärverpackung. (EU B.II.b.1.c)	gross
Standort, an dem eine Erstinspektion oder eine produktspezifische Inspektion erforderlich ist. (EU B.II.b.1.d)	gross
Änderung des Importeurs, des Standorts für die Chargenfreigabe und für die Qualitätskontrolle des Fertigprodukts. (EU B.II.b.2)	
Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem Chargenkontrollen/-Prüfungen an einem biologischen/immunologischen Produkt durchgeführt werden, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode biologische/immunologische Methoden sind. (EU B.II.b.2.b)	gross
Austausch oder Hinzufügung eines für den Import und/oder für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers	
mit Chargenkontrolle/-Prüfung bei einem biologischen/immunologischen Fertigprodukt, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode eine biologische/immunologische/immunochemische Methoden sind. (EU B.II.b.2.c.3)	gross



Änderung des Herstellungsprozesses des Fertigprodukts einschliesslich eines bei der Herstellung des Fertigprodukts verwendeten Zwischenprodukts. (EU B.II.b.3)	
Substanzielle Änderungen des Herstellungsprozesses, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten. (EU B.II.b.3.b)	gross
Das Produkt ist ein biologisches/immunologisches Fertigprodukt und die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit. (EU B.II.b.3.c)	gross
Einführung einer Nicht-Standard-Methode zur terminalen Sterilisierung. (EU B.II.b.3.d)	gross
Einführung oder Erhöhung des Wirkstoffzuschlags. (EU B.II.b.3.e)	gross
Änderung der Chargengrösse (inkl. Chargengrössenbereich) des Fertigprodukts. (EU B.II.b.4)	
Die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen/immunologischen Fertigprodukts oder die Änderung der Chargengrösse erfordert eine neue Bioäquivalenzstudie. (EU B.II.b.4.c)	gross
Die Änderung bezieht sich auf alle anderen Darreichungsformen, die mit einem komplexen Herstellungsprozess hergestellt werden. (EU B.II.b.4.d)	gross
Änderung von Inprozesskontrollen oder -grenzwerten bei der Herstellung des Fertigprodukts. (EU B.II.b.5)	
Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte. (EU B.II.b.5.d)	gross
Ausweitung der genehmigten Inprozessgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte. (EU B.II.b.5.e)	gross

### Kontrolle von Hilfsstoffen

Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten eines Hilfsstoffs. (EU B.II.c.1)	
Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs der Spezifikationsgrenzwerte. (EU B.II.c.1.d)	gross
Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte. (EU B.II.c.1.e)	gross
Änderung der Prüfmethode für einen Hilfsstoff. (EU B.II.c.2)	
Substanzielle Änderung oder Austausch einer biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird. (EU B.II.c.2.c)	gross
Änderung der Herkunft eines Hilfsstoffs oder eines Reagens mit TSE-Risiko. (EU B.II.c.3)	
Änderung oder Einführung eines TSE-Risikomaterials oder Austausch eines TSE-Risikomaterials gegen ein anderes TSE-Risikomaterial, für das kein TSE-Eignungszertifikat ausgestellt wurde. (EU B.II.c.3.b)	gross
Änderung der Synthese oder der Gewinnung von Hilfsstoffen, die nicht in ein Arzneibuch aufgenommen sind (sofern in der Zulassungsdokumentation Modul 3 / Part II aufgeführt) oder eines neuen Hilfsstoffs. (EU B.II.c.4)	
Die Spezifikationen oder die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hilfsstoffs, welche die Qualität des Fertigprodukts beeinflussen könnten, ändern sich. (EU B.II.c.4.b)	gross
Der Hilfsstoff ist ein biologischer/immunologischer Stoff. (EU B.II.c.4.c)	gross

### Kontrolle des Fertigprodukts

Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten des Fertigprodukts. (EU B.II.d.1)	
---	--



Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs der Spezifikationsgrenzwerte. (EU B.II.d.1.e)	gross
Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte. (EU B.II.d.1.f)	gross
Änderung der Prüfmethode für das Fertigprodukt. (EU B.II.d.2)	
Substanzielle Änderung oder Austausch einer biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird oder Austausch einer biologischen Referenzsubstanz, die nicht durch ein genehmigtes Protokoll abgedeckt ist. (EU B.II.d.2.c)	gross
Änderungen im Zusammenhang mit der Einführung einer Echtzeit-Freigabe oder parametrischen Freigabe in der Herstellung des Fertigprodukts. (EU B.II.d.3)	gross

### Behälterverschlussystem

Änderung der Primärverpackung des Fertigprodukts. (EU B.II.e.1)	
Qualitative und quantitative Zusammensetzung	
Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel. (EU B.II.e.1.a.3)	gross
Die Änderung betrifft eine weniger schützende Verpackung und geht einher mit geänderten Lagerungsbedingungen und/oder einer Verkürzung der Haltbarkeitsfrist. (EU B.II.e.1.a.4)	gross
Änderung des Behälertyps oder Aufnahme eines neuen Behälters	
Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel. (EU B.II.e.1.b.2)	gross
Änderung der Form oder der Abmessungen des Behälters oder des Verschlusses (Primärverpackung). (EU B.II.e.4)	
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. (EU B.II.e.4.b)	gross
Änderung der Packungsgrösse des Fertigprodukts. (EU B.II.e.5)	
Änderung des Füllgewichts/Füllvolumens steriler parenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) einschliesslich biologischer / immunologischer parenteraler Arzneimittel. (EU B.II.e.5.c)	gross
Änderung der Lieferanten von Verpackungskomponenten oder Verabreichungsvorrichtungen (sofern in der Zulassungsdokumentation Modul 3/ Part II aufgeführt). (EU B.II.e.7)	
Alle Änderungen bei Lieferanten von Spacer für Dosierinhalatoren. (EU B.II.e.7.c)	gross

### Stabilität

Änderung der Haltbarkeitsfrist oder der Lagerungsbedingungen des Fertigprodukts. (EU B.II.f.1)	
Verlängerung der Haltbarkeitsfrist des Fertigprodukts	
Verlängerung der Haltbarkeitsfrist aufgrund einer Extrapolation von Stabilitätsdaten, die nicht den ICH/VICH-Leitlinien entsprechen (nicht anwendbar bei biologischen / immunologischen Fertigprodukten). (EU B.II.f.1.b.4)	gross
Änderung der Lagerungsbedingungen für biologische/immunologische Fertigprodukte, wenn die Stabilitätsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Stabilitätsprotokoll durchgeführt wurden. (EU B.II.f.1.c)	gross

### Design Space und Change Management Protocol nach der Zulassung

Einführung eines neuen Design Space oder Erweiterung eines zugelassenen Design Space, betrifft: (EU B.II.g.1)	
einen oder mehrere Herstellschritte des Fertigprodukts einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder Prüfmethoden. (EU B.II.g.1.a)	gross
Prüfmethoden für Hilfsstoffe/Zwischenprodukte und/oder das Fertigprodukt. (EU B.II.g.1.b)	gross
Einführung eines Change Management Protocol für das Fertigprodukt nach der Zulassung. (EU B.II.g.2)	gross
Änderungen eines genehmigten Change Management Protocol (EU B.II.g.4)	
Grössere Änderungen eines genehmigten Change Management Protocol. (EU B.II.g.4.a)	gross

### **Adventitious Agents**

Aktualisierung der Informationen im Kapitel 3.2.A.2 "Adventitious Agents Safety Evaluation" (EU B.II.h.1)	
Studien zu Herstellungsschritten, die das erste Mal bezüglich Adventitious Agents untersucht wurden. (EU B.II.h.1.a)	gross
Austausch obsoleter Studien zu Herstellungsschritten im Zusammenhang mit Adventitious Agents, die bereits in der Dokumentation vorhanden waren, mit Änderung der Risikobewertung. (EU B.II.h.1.b.1)	gross

### **TSE Eignungszertifikat**

Vorlage eines neuen oder aktualisierten TSE-Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea für einen Wirkstoff/Ausgangsstoff/Reagens/Zwischenprodukt oder Hilfsstoff. (EU B.III.1.b)	
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. (EU B.III.1.b.5)	gross

### **Medizinprodukte**

Änderung einer Mess- oder Verabreichungsvorrichtung. (EU B.IV.1)	
Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die nicht Bestandteil der Primärverpackung ist.	
Spacer für Dosierinhalatoren oder andere Vorrichtungen, die einen erheblichen Einfluss auf die Verabreichung des im jeweiligen Produkt enthaltenen Wirkstoffs haben könnten (z.B. Vernebler). (EU B.IV.1.a.3)	gross
Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die Bestandteil der Primärverpackung ist. (EU B.IV.1.c)	gross
Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten einer Mess- oder Verabreichungsvorrichtung für Tierarzneimittel. (EU B.IV.2)	
Ausweitung der genehmigten Spezifikationsgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität der Vorrichtung haben könnte. (EU B.IV.2.c)	gross
Streichung eines Spezifikationsparameters, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität der Vorrichtung hat. (EU B.IV.2.d)	gross

### **PMF/VAMF**

Aufnahme eines neuen oder geänderten Plasma Master File (PMF) in die Zulassungsdokumentation für ein Arzneimittel. (EU B.V.a.1)	
Erstmalige Aufnahme eines neuen Plasma Master File. (EU B.V.a.1.a + b)	gross

Aufnahme eines neuen oder geänderten Vaccine Antigen Master File (VAMF) in die Zulassungsdokumentation für ein Arzneimittel. (EU B.V.a.2)	gross
---	-------

**Andere Änderungen**

Andere Änderung Qualität	
Änderung, die keinem anderen Änderungstyp zugeordnet werden kann und die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität haben könnte.	gross