

1 Formale Anforderungen

1.1 Wo finde ich die Informationen, um eine Änderung bei Swissmedic korrekt einzureichen?

Die wichtigsten Informationen sind in der Wegleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*, Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4* (insbesondere Kapitel 3.12), und im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* auf der Swissmedic Homepage zu finden.

1.2 Wie wird vorgegangen, wenn Typ IA/IA_{IN}-Änderungen (*Do and Tell*) nicht genehmigt werden können, respektive diese einem anderen Änderungstyp entsprechen (Typ IB oder II)? Muss die Gesuchstellerin die bereits umgesetzte Änderung wieder rückgängig machen?

Wurde der falsche Änderungstyp eingereicht, so wird das mittels Zwischenverfügung an die Gesuchstellerin gemeldet und diese muss die Änderungsmeldung nachbessern, indem sie den korrekten Typ meldet. Kann die Änderung nicht akzeptiert/genehmigt werden, so kann es in seltenen Fällen zur Forderung nach Rückgängigmachung der bereits umgesetzten Änderung kommen.

1.3 Typ IA_{IN}-Änderungen müssen sofort nach Umsetzung an die Arzneimittelbehörde gemeldet werden. Was versteht Swissmedic unter sofort (Englisch: *Immediate Notification*)?

Maximal 1 Monat nach Umsetzung müssen die Typ IA_{IN}-Änderungen an Swissmedic gemeldet werden.

1.4 Was passiert, wenn ich eine Typ IA- bzw. IA_{IN}-Änderung zu spät (erst nach 12 Monaten bzw. 1 Monat nach Umsetzung) einreiche?

In diesen Fällen erfolgt eine Zwischenverfügung. Die Meldung muss dann als Typ IB-Änderung eingereicht werden. Wenn vor der Einreichung der entsprechenden Typ IA- bzw. Typ IA_{IN}-Änderung festgestellt wird, dass die Frist verpasst wurde, so soll das Gesuch von Beginn an als Typ IB-Änderung eingereicht werden. Dabei kommen sowohl die Frist-, wie Gebührenvorgaben der Typ IB Änderungen zum Tragen.

1.5 Müssen Änderungen vom Typ IA bzw. IA_{IN} zum Zeitpunkt der Einreichung bereits umgesetzt sein?

Ja. Die Definition für Typ IA/IA_{IN} lautet „Nachträglich zu meldende geringfügige Änderung“ (VAM Art. 21). Diese Änderungen müssen zum Zeitpunkt der Einreichung bereits umgesetzt sein, das Implementierungsdatum muss in der Vergangenheit liegen und auf dem Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* zwingend angegeben werden.

Eine Ausnahme besteht, wenn die Änderungen vom Typ IA bzw. IA_{IN} Teil eines Mehrfachgesuches sind, das auch Änderungen von anderen Typen (Typ IB, Typ II oder Zulassungserweiterungen) enthält. In diesen Fällen kann die Umsetzung erst nach Genehmigung der Änderungen des Mehrfachgesuchs erfolgen und die Angabe eines Implementierungsdatums ist nicht zwingend. Wurde die Typ IA-/IA_{IN}-Änderung jedoch als Teil des Mehrfachgesuchs bereits umgesetzt, so verlangen wir auch da ein Implementierungsdatum.

Allfällig abweichende Vorgaben zur Angabepflicht für das Implementierungsdatum (z.B. nicht notwendig bei A.101, PMF) werden im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* erwähnt.

1.6 Wie ist das Implementierungsdatum definiert (Herstellung, Freigabe)?

Swissmedic orientiert sich an der Definition, welche die EMA in ihren Q&A gibt.

Implementierung einer IA/IA_{IN} Änderung der Qualität: Zeitpunkt, an dem die Firma die Änderung in ihr Qualitätssystem aufnimmt. Für die Schweiz ist in diesem Zusammenhang das Schweiz-spezifische Qualitätssystem relevant.

Implementierung einer IA/IA_{IN} Änderung für Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte: Zeitpunkt der Firmen-internen Freigabe / Genehmigung der revidierten Arzneimittelinformations-

und/oder Packmitteltexten. Auch hier ist für die Schweiz die Schweiz-spezifische Freigabe relevant. Das Implementierungsdatum ist im Format „TT.MM.JJJJ“ anzugeben.

1.7 Kann ich bei einem Mehrfachgesuch Änderungen aus A. Regulatorische Änderungen, B. Änderungen der Qualität und C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance gemischt zusammen einreichen?

Grundsätzlich ist diese Art der Einreichung bei einem Mehrfachgesuch möglich. Es stellt sich aber die Frage zur Sinnhaftigkeit der Gruppierung. Swissmedic empfiehlt daher, nur solche Gesuche als Mehrfachgesuch zusammen einzureichen, bei welchen ein inhaltlicher Zusammenhang besteht.

1.8 Kann ich während eines Jahres sämtliche Typ IA-Änderungen eines Arzneimittels sammeln und diese als ein Mehrfachgesuch einreichen?

Grundsätzlich ist es möglich, Typ IA-Änderungen für ein Arzneimittel zu sammeln und als Mehrfachgesuch einzureichen, solange die Bedingungen erfüllt sind.

Swissmedic empfiehlt der Zulassungsinhaberin im Sinne einer optimalen Übersicht über Typ IA-Änderungen für ein Arzneimittel, eher eine gestaffelte Einreichung ins Auge zu fassen.

1.9 Typ IA- bzw. IA_{IN}-Änderungen müssen vorgängig umgesetzt werden. Wie ist der Stand der Information in den Arzneimittelinformationstexten anzupassen, wenn diese ändern?

Bei Änderungen vom Typ IA, IA_{IN}, welche eine Änderung der Arzneimittelinformationstexte nach sich ziehen, ist ggf. – unter Berücksichtigung der Vorgaben aus Kapitel 2.20 und Anhang 1 der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4* – der Stand der Information (Monat / Jahr) gemäss dem Implementierungsdatum anzupassen.

Wichtig dabei zu beachten ist, dass allfällige Vorgaben in der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4* (Kapitel 2.20 bzw. Anhang 1) diese oben genannte Vorgabe übersteuern können (z.B. die Vorgabe, dass der Stand der Information nicht anzupassen sei).

1.10 Bei Änderungen vom Typ IB erhalte ich nach Genehmigung der Änderung keine genehmigten Arzneimittelinformationstexte. Wie ist der Stand der Information dieser Texte anzupassen?

Bei Änderungen vom Typ IB, welche eine Änderung der Arzneimittelinformationstexte nach sich ziehen, ist ggf. – unter Berücksichtigung der Vorgaben aus Kapitel 2.20 und Anhang 1 der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4* – der Stand der Information mit Monat / Jahr des Datums der Gesuchseinreichung anzupassen.

Wichtig dabei zu beachten ist, dass allfällige Vorgaben in der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4* (Kapitel 2.20 bzw. Anhang 1) diese oben genannte Vorgabe übersteuern können (z.B. die Vorgabe, dass der Stand der Information nicht anzupassen sei).

1.11 Kann eine Fristverlängerung für die Antwort auf Zwischenverfügung/Vorbescheid von Änderungen der Typen IA, IA_{IN} oder IB gewährt werden?

Weder bei den Typ IA/IA_{IN} noch bei den Typ IB Änderungen gibt es für die Firmen die Möglichkeit zur Fristverlängerung bei Nachbesserungen. Bei beiden Änderungstypen stehen maximal 30 Kalendertage für Nachbesserungen zur Verfügung.

1.12 In der EU ist bei Typ IA ein «Annual Report» möglich. Gilt in der Schweiz dasselbe?

Die Schweiz kennt den «Annual Report» als Begriff nicht. Die Zulassungsinhaberin kann aber alle Änderungen vom Typ IA für ein Arzneimittel sammeln und einmal pro Jahr einreichen. Wichtig ist, dass das Implementierungsdatum der «ältesten» Typ IA-Änderung nicht mehr als 12 Monate vom Meldezeitpunkt entfernt liegt (vgl. auch Q&A 1.8).

1.13 Sammelgesuch: Was muss bezüglich Formular Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4 eingereicht werden?

Ein Formular bestehend aus dem administrativen Teil (Kapitel 1-7) plus die beantragte Änderung (z.B. B.II.b.1.a „Sekundärverpackungsstandort“). Im administrativen Teil muss die Tabelle unter

Kapitel 1 (Grundangaben) entsprechend der Anzahl betroffener Zulassungsnummern/Arzneimittel vervielfältigt und ausgefüllt werden.

1.14 Das CMDh hat Empfehlungen zu der Einstufung von unvorhergesehenen Änderungen publiziert. Gelten diese Angaben auch für Swissmedic? Revidiert Juli 2019

Swissmedic berücksichtigt bezüglich Kategorisierung von "Andere Änderung" die publizierte Liste „*CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008*“.

1.15 Erfordern Änderungsgesuche, die mittels Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* bei Swissmedic eingehen auch einen Begleitbrief?

Swissmedic fordert bei Änderungsgesuchen der Typen IA, IA_{IN} und IB keine Begleitbriefe, sofern keine weiteren, zum im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* angegebenen, Informationen oder Begründungen notwendig sind.

1.16 Orientieren sich die Fristen für die Anpassung der Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte von Co-Marketing-Präparaten an die revidierte AMZV (Volldeklaration) an den Fristen des Basispräparates? Da die Änderungen bei Co-Marketing-Präparaten mit einem Gesuch um Anpassung an das Basispräparat eingereicht werden, wären die Änderungen so leichter umzusetzen.

Ja. Co-Marketing-Arzneimittel müssen die Anpassungen an die revidierte AMZV (Volldeklaration) erst nachvollziehen, wenn das Basispräparat diese umgesetzt hat.

1.17 Wie ist der korrekte eCTD Filename für das Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* (1.2.1 ch-foapplvar-VAR.pdf)? Was gilt für das Formular *Neuzulassungen Humanarzneimittel HMV4*?

Sowohl für das Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* wie auch für das Formular *Neuzulassungen Humanarzneimittel HMV4* startet der eCTD Filename mit 1.2.1 ch-foapplvar-. Im variablen Teil ist es dann an der Gesuchstellerin, einen sinnvollen Filenam zu generieren, der jedoch nicht zu lang sein sollte.

1.18 Falls ich eine Zwischenverfügung erhalte für eine Typ IB Änderung und diese innerhalb von 30 Tagen beantworte, muss ich vom Zeitpunkt des bestätigten Eingangs an mit 60 oder 70 Tagen rechnen, bis ich die Änderung als genehmigt ansehen kann?

Falls Sie eine Zwischenverfügung infolge formaler oder inhaltlicher Mängel erhalten und diese innerhalb von 30 Tagen beantwortet haben, müssen Sie ab Datum der Eingangsbestätigung / *Acceptance of delivery* (bei Portal-Nutzer) für die Antworten 60 Tage abwarten, bis Sie die Änderung als akzeptiert/genehmigt ansehen können.

1.19 Gemäss Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4*, Kapitel 2.5.5 Lebenslauf von Experten, ist die Einreichung eines Lebenslaufs erforderlich bei Einreichungen von *Overviews* (2.3, 2.4 und 2.5). Wie ist es mit Typ IA/IA_{IN}-Änderungen? Bei diesen Änderungen wird (unseres Wissens nach) in der EU normalerweise kein Modul 2 eingereicht. In der Schweiz reichen wir jedoch oft „2.3 *Introduction*“ mit einer kurzen Beschreibung der Änderung ein. Muss dafür auch 1.4.1 vorgelegt werden?

Bei Typ IA/IA_{IN}-Änderungen kann auf den Lebenslauf von Experten verzichtet werden.

1.20 Muss man für eine Typ IB Änderung das Modul 2 (*Quality Overall Summary*) einreichen? Falls es nicht notwendig ist, kann man dann auch auf Modul 1.4.1 (*Information about the expert*) verzichten?

Wenn mit der Typ IB Änderung der Inhalt des bisherigen Moduls 2 nicht ändert, so muss kein Modul 2 bzw. Modul 1.4.1 eingereicht werden.

1.21 Kann ich bei einem Mehrfachgesuch das Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* in mehreren pdf-Files einreichen?

Nein. Bei einem Mehrfachgesuch sind alle Angaben und beantragten Änderungen in einem pdf-File zu beantragen.

1.22 Muss ich für Änderungen und/oder Zulassungserweiterungen ein Formular pro Arzneimittel-Dosisstärke oder ein Formular pro Arzneimittel/Zulassungsnummer einreichen?

Wie bisher – und so auch anwendbar bei anderen Gesuchen (z.B. Erneuerung) – reichen Sie pro Arzneimittel/Zulassungsnummer ein Formular ein und nicht pro Arzneimittel-Dosisstärke.

1.23 Können A.109 *Umsetzung neue Anforderungen gemäss revidierter AMZV (Stand 1.1.2019)* als Sammel- oder Sammel-Mehrfachgesuch eingereicht werden? Neu Juli 2019

Nein. A.109 können nicht als Sammel- und auch nicht als Sammel-Mehrfachgesuche eingereicht werden, da sie die Vorgaben von Art. 22b AMZV an Sammelgesuche nicht erfüllen.

1.24 Ist ein Verfahren mit anschliessender Mitteilung (“do and tell”) oder die Einreichung anderer Änderungen während der Registrierung eines neuen Produkts möglich? Neu November 2019

Im Rahmen von laufenden Neuzulassungsgesuchen eingereichte Änderungsgesuche, werden nicht als separate Gesuche erfasst, sondern fliessen in die laufende Begutachtung der Neuzulassung ein. Die Einreichung von zusätzlicher Dokumentation während der Bearbeitung eines Gesuches bzw. die Einreichung einer Änderung in einem laufenden Neuzulassungsverfahren kann einen Zeitzuschlag und ggf. Gebührensuschlag nach sich ziehen (siehe Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche HMV4, Kapitel 1.1 „Zeitzuschlag“).

1.25 Was passiert bei Mehrfachgesuchen vom Typ IA/IA_{IN} sofern es bei einem noch Nachbesserungsbedarf besteht? Sind dann alle Gesuche entsprechend verzögert? Neu November 2019

Alle Änderungen eines Mehrfachgesuchs werden zusammen abgeschlossen, d.h. gibt es Nachbesserungsbedarf bei nur einzelnen Änderungen des Mehrfachgesuchs, so verlängert sich die Gesamtdurchlaufzeit aller Änderungen des Mehrfachgesuchs.

1.26 Mehrfachgesuch auch möglich als BZV oder VmVA? Neu November 2019

Nein, Änderungsgesuche, die im BZV oder VmVA bearbeitet werden, können nicht Teil von Mehrfachgesuchen sein.

1.27 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): In welchen Fällen muss ein aktualisiertes Formular *Herstellerangaben HMV4* eingereicht werden? Neu Mai 2020*

Die Einreichung des Formulars *Herstellerangaben HMV4* ist bei diesem Gesuchstyp nur erforderlich, wenn der Sekundärverpacker ändert.

1.28 Kann für ein steriles biologisches/immunologisches Arzneimittel, welches bereits in Durchstechflaschen zugelassen ist, die Aufnahme eines neuen Behälters (Fertigspritze) als Gesuch B.II.e.1 b) 2. (Typ II) eingereicht werden? Neu September 2020

Nein. Es ist die Wegleitung *Änderungen Zulassungserweiterungen HMV4*, Kapitel 9.1, Z.5 zu beachten. In diesem Fall ist eine Zulassungserweiterung Z. 2. d) Änderung oder Ergänzung einer Darreichungsform einzureichen, da der neue Behälter als neue Darreichungsform gilt.

2 Regulatorische Änderungen

2.1 Kann das Gesuch A.109 (Umsetzung neue Anforderungen gemäss revidierter AMZV) ab 01.01.2019 im Rahmen eines laufenden Gesuchs um Packmitteländerung nach altem Gesuchstyp eingereicht werden?

Nein. Das Gesuch A.109 ist separat einzureichen.

2.2 Können bei einer Einreichung der Änderung A.109 (Umsetzung neue Anforderungen gemäss revidierter AMZV, Stand 1.1.2019) zusätzliche Änderungen (z.B. sicherheitsrelevante Änderungen) mit eingereicht werden?

Nein. A.109 gilt nur für die Umsetzung der neuen Anforderungen gemäss revidierter AMZV. Im Rahmen eines Mehrfachgesuchs können Sie für das konkrete Arzneimittel neben A.109 noch weitere Änderungen gesammelt einreichen. Sicherheitsrelevante Änderungen können jedoch nicht Teil von Mehrfachgesuchen sein.

2.3 Wir möchten für eines unserer Produkte eine weitere Packungsgrösse anmelden. Gleichzeitig soll das ganze Design geändert werden. Das Gesuch für eine weitere Packungsgrösse entspricht A.102: Neue und/oder geänderte Packungsgrösse (Typ IB). Können wir im gleichen Gesuch (A.102) alle Packmittel mit dem neuen Design einreichen?

Nein. Ein geändertes Packungsdesign entspricht der Änderung A.100 (Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten ohne Vorlage von wissenschaftlichen Daten) und kann nicht unter A.102 abgehandelt werden, da A.102 nur für die zusätzliche Packungsgrösse ist. Es ist deshalb ein Mehrfachgesuch einzureichen (A.100 und A.102).

2.4 Soll die Umsetzung der Volldeklaration für Co-Marketing Arzneimittel als Änderung A.101 (Anpassung eines Co-Marketing Arzneimittels an sein Basispräparat) erfolgen oder eigenständig (unabhängig vom Basispräparat) als Änderung A.109?

Die Umsetzung der Volldeklaration für Co-Marketing Arzneimittel soll mit A.101 erfolgen und nicht eigenständig.

2.5 In Zusammenhang mit der regulatorischen Änderung A.100 (Typ IB) gibt es folgende Frage: Die Arzneimittelherstellerin ändert ihren Namen. Bei den betroffenen Radiopharmazeutika wird die Arzneimittelherstellerin nicht auf den Packmitteln/Packungsbeilage erwähnt, mit einer Ausnahme. Aufgrund des Strahlenschutzes werden in ganz Europa einheitliche Etiketten für die Primärpackmittel (Durchstechfläschchen) verwendet, daher steht auf den Vial-Etiketten der Produkte für die Schweiz das Logo der Arzneimittelherstellerin - bisher A, zukünftig B. Wie ist neu das korrekte Vorgehen für diese Logo Änderung?

Gemäss beschriebenen Sachverhalt geht es um die regulatorische Änderung A.5: Änderung des Namens und/oder Adresse einer Herstellerin des Fertigprodukts (einschliesslich der Chargenfreigabe- und Qualitätskontrollstandorte) (Typ IA_{IN}, resp. IA in Abhängigkeit davon, ob Chargenfreigaben durch die entsprechende Herstellerin vorgenommen werden oder nicht).

Werden nun im Rahmen dieser Änderung auch die Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte angepasst, so ist eine separate Änderung A.100 nicht notwendig. A.5 müssen Sie für jedes betroffene Arzneimittel melden.

2.6 Kann das Design der Etikette des Primärpackmittels (Logoänderung) ohne Meldung an Swissmedic an die neue Arzneimittelherstellerin angepasst werden, sobald die entsprechende Namensänderung der Arzneimittelherstellerin genehmigt ist?

Wir erachten die Einreichung einer A.100 in diesem Fall als unnötig. A.5 ist ausreichend.

2.7 Können mit der regulatorischen Änderung A.7 (Typ IA) mehrere Herstellstandorte aus den Rubriken des Formulars *Herstellerangaben HMV4* «Herstellung Fertigprodukt», «Verpackung Arzneimittel», «Qualitätskontrolle Arzneimittel», sowie «Chargenfreigabe» gelöscht werden?

Ja. Sie können die Streichung eines Herstellers, die mehrere Rubriken des Formulars *Herstellerangaben HMV4* betrifft, als eine A.7 (Typ IA) einreichen.

Der Wortlaut (Singular oder Plural) einer Änderung im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* ist jeweils zu beachten. Im vorliegenden Fall lautet die Änderung: „Streichung von Standorten...“ (Plural).

2.8 Wir möchten für ein Co-Marketing-Arzneimittel eine Änderung des Typs IA_{IN} einreichen. Basierend auf der Pflicht für die ZulassungsinhaberIn des Basispräparates, zu übernehmende Änderungen an die ZulassungsinhaberIn des Co-Marketing-Arzneimittels zu melden, reicht letztere innerhalb von 30 Tagen nach Gutheissung beim Basispräparat die entsprechende Änderung ein. Das heisst, dass wir für die Co-Marketingpräparate alle Anpassungen der Arzneimittelinformationen- und/oder Packmitteltexten innerhalb dieser kurzen Zeitspanne implementieren müssen. Wie ist das umzusetzen? Was ist mit «Datum Implementierung» gemeint? Die Fachinformationen implementieren wir beispielsweise nicht in unser Qualitätssystem. Auch sonst sind 30 Tage sehr knapp um alle Artworks anzupassen. Würden Sie «n.a.» auf dem Formular unter «Datum Implementierung» akzeptieren? Oder ein Datum in der Zukunft?

Die Anpassungen eines Co-Marketing-Arzneimittels an sein Basispräparat sind über die regulatorische Änderung A.101 an Swissmedic zu melden.

Falls eine Änderung des Packungscodes damit verbunden ist, resp. nicht alle Bedingungen erfüllt sind, wäre dies eine Änderung vom Typ IB und ansonsten Typ IA_{IN}. In beiden Fällen müssen die Änderungen beim Co-Marketing-Arzneimittel innerhalb 30 Tage nach Gutheissung der entsprechenden Änderungen beim Basispräparat an Swissmedic gemeldet werden.

Da die Implementierung der Änderung(en) beim Co-Marketing-Arzneimittel zeitgleich mit derjenigen beim Basispräparat erfolgen muss, und dieser Zeitpunkt selten innerhalb der oben beschriebenen 30 Tage liegt, fordert Swissmedic für A.101 b) (Typ IA_{IN}) kein Implementierungsdatum.

2.9 Mit welchem Formular muss heute eine neue Musterpackung mit Werbeteil gemeldet werden? Muss das Weglassen des Rabatt-Bons im Werbeteil einer bereits notifizierten Musterpackung mit Werbeteil nochmals gemeldet werden?

Die Musterpackungen sind mit dem Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* (regulatorische Änderung: A.102) an Swissmedic zu melden.

Der Werbeteil von Musterpackungen wird nur im Falle, dass eine Werbebewilligung eingeholt werden muss (sensible Gruppen: Laxantia, Anorexika, Analgetika Sedativa und Schlafmittel, mit Abhängigkeits- oder Missbrauchspotential) kontrolliert. Es muss ganz normal die Zulassung der Musterpackung beantragt werden und der Werbeteil muss den heilmittelrechtlichen Bestimmungen entsprechen.

Da Swissmedic den Werbeteil nicht kontrolliert (ausser bei oben erwähnten Ausnahmen) muss uns eine Änderung nicht vorgelegt werden solange es sich nicht um ein vorkontrollpflichtiges Präparat handelt. Die heilmittelrechtlichen Bestimmungen müssen eingehalten werden (Eigenverantwortung der ZulassungsinhaberIn).

2.10 Gemäss Wegleitung für Änderung Domizil einer ZulassungsinhaberIn ist ein Änderungsgesuch für A.1 einzureichen. Auf dem Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* fehlt jedoch die Rubrik A.1; es beginnt mit A.2. Wo ist A.1 zu finden?

Die Änderung A.1 ist im Anhang 7 AMZV aufgeführt. Da jedoch ZulassungsinhaberInnen A.1 nicht separat melden müssen, sondern dies im Rahmen eines entsprechenden Änderungsgesuchs für die

Betriebsbewilligung (AE Name/Domizil) von Swissmedic ausgelöst wird, ist A.1 nicht auf dem Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* zu finden.

2.11 Kann eine ehemalige meldepflichtige Änderung Nr. 4 (Anpassung der Fach- und Patienteninformation von Generika an das Originalpräparat) als A.100, Typ IB eingereicht werden?

Nein. Die oben genannte Änderung ist als C.I.2 a) einzureichen. Abhängig davon, ob die im Formular genannten Bedingungen erfüllt werden können oder nicht, ist das Gesuch als Typ IA_{IN} oder Typ IB einzustufen.

2.12 Welche Änderung fordert Swissmedic für den Nachvollzug (Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten) bei einem Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff ohne Innovation nach Ablauf des Unterlagenschutzes beim Referenzarzneimittel? Neu Juli 2019

Dies ist C.I.2 a) (Typ IA_{IN} resp. IB).

2.13 Beim Basispräparat wurde ein Mehrfachgesuch mit Verfügung Gutheissung abgeschlossen. Nun muss ich für unser Co-Marketing-Arzneimittel den Nachvollzug einreichen. Genügt es, wenn ich nur 1 Gesuch beantrage? Neu November 2019

Nein, es ist nicht ausreichend, nur 1 Gesuch zu beantragen. Bei Mehrfachgesuchen des Basispräparates müssen alle Änderungen (gleiche Anzahl) des Mehrfachgesuches für das Co-Marketing-Arzneimittel beantragt werden.

2.14 Kann für geringfügige Änderungen nach Art. 21 (Typ IA und IA_{IN}) und Art. 22 (Typ IB) VAM das Verfahren nach Art. 13 HMG beantragt werden? Neu Mai 2020

Ja, sofern diese konkreten Änderungen in einem Assessment Report (AR) der Referenzbehörde abgehandelt werden. Bei Mehrfachgesuchen (MFG) müssen alle Änderungen innerhalb des MFG im gleichen AR abgebildet sein.

2.15 Das Basispräparat unseres Co-Marketing-Arzneimittels hat im Rahmen des Nachvollzugs an das Originalpräparat (C.I.2. a), Typ IA_{IN}), aktualisierte Arzneimittelinformationstexte auf AIPS hochgeladen. Diese Änderung hat das Basispräparat im Rahmen eines Mehrfachgesuches mit weiteren Typ II- und IB-Änderungen zur Genehmigung beantragt. Dieses Mehrfachgesuch wurde bis dato noch nicht genehmigt. Können wir den Nachvollzug des Co-Marketing-Arzneimittels für die bereits publizierten Arzneimittelinformationstexte trotzdem bereits jetzt mittels einer A.101 b), Typ IA_{IN} einreichen? Neu Juli 2020

Nein, der Nachvollzug beim Co-Marketing-Arzneimittel darf erst eingereicht werden, wenn die entsprechende Änderung beim Basispräparat genehmigt wurde.

2.16 Bei einem biologischen Arzneimittel/Referenzpräparat ist der Unterlagenschutz für eine oder mehrere Indikationsstellungen abgelaufen. Die Zulassungsinhaberin des zugehörigen Biosimilars will mittels Extrapolation diese Indikationsstellungen ebenfalls übernehmen und die Arzneimittelinformationstexte des Biosimilars entsprechend anpassen. Wie genau ist diese Änderung einzureichen? Neu Juli 2020

Nach Ablauf des Unterlagenschutzes beim Referenzpräparat reicht die Zulassungsinhaberin für ihr Biosimilar eine Änderung C.I.2 ein. Beinhaltet diese Änderung neue zusätzliche Daten (z.B. Daten zur Vergleichbarkeit, klinische Studienresultate, etc.), so ist eine Typ II Änderung: C.I.2 b) einzureichen. Wird jedoch die Extrapolation mittels einer wissenschaftlichen Stellungnahme gestützt, die auch explizit begründet, warum beim Biosimilar keine zusätzlichen klinischen Daten erhoben werden müssen, so ist dafür eine Typ IB Änderung: C.I.2 a) einzureichen.

2.17 Muss eine Musterpackung, welche der kleinsten zugelassenen Packungsgrösse entspricht, Swissmedic mittels Gesuch gemeldet werden? Neu Januar 2022

Nein, wenn die Musterpackung der kleinsten zugelassenen Packungsgrösse entspricht, liegt es in der Verantwortung der Zulassungsinhaberin die Musterpackung korrekt zu kennzeichnen. Auf die Einreichung eines Gesuches A.102 für eine solche Musterpackung wird Swissmedic nicht eintreten.

2.18 Wie genau ist die Beschreibung der Variation A.102 zu interpretieren *Neue und/oder geänderte Packungsgrösse*? Neu Juli 2022

Mittels Gesuch A.102 Typ IB dürfen Gesuche um Aufnahme einer neuen Packungsgrösse oder um Umwandlung einer Packungsgrösse von beispielsweise 5 in 10 Ampullen eingereicht werden (d.h. die 10er Packung ersetzt die 5er Packung). Es ist dabei zu beachten, dass für jede neue sowie für jede geänderte Packung ein separates Gesuch A.102 eingereicht werden muss. Mehrere Änderungen können als Mehrfachgesuch eingereicht werden.

3 Änderungen der Qualität

3.1 Akzeptiert Swissmedic bei der Änderung B.III.1 nur ein oder auch mehrere CEP innerhalb derselben Änderungsnummer? **Revidiert Juli 2020**

Der Wortlaut (Singular oder Plural) einer Änderung im Formular Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4 ist jeweils zu beachten. Bei Vorlage eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea muss pro CEP eine Änderung eingereicht werden. Bei Streichung eines Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea können mehrere Streichungen in einem Gesuch zusammengefasst werden.

Ausnahme: Bei TSE-Eignungszertifikaten der Pharmacopoea Europaea für einen Hilfsstoff (z.B. Gelatine) können mehrere CEP innerhalb derselben Änderungsnummer (B.III.1.b.2 oder B.III.1.b.3) eingereicht werden.

3.2 Können mehrere einzelne PACMP (Post Approval Change Management Protocol) als eine Änderung (B.II.g.2) eingereicht werden?

Nein. Jedes einzelne PACMP muss mit einer Änderung B.II.g.2 eingereicht werden und die Änderungsvorlage B.II.g.2 muss entsprechend vervielfältigt werden.

3.3 Bei folgenden geringfügigen Änderungen in der Hilfsstoffzusammensetzung werden für die Faltschachteln keine neuen Packungscodes vergeben:

Neue oder geänderte Druckfarben (B.II.a.1.a); Hinzufügung, Streichung oder Austausch von Geschmacks- oder Farbstoffen (B.II.a.3.a.1, B.II.a.3.a.2); geringfügige Anpassungen des Anteils von anderen Hilfsstoffen an der quantitativen Zusammensetzung des Fertigprodukts (B.II.a.3.b.1.); Änderung des Gewichts des Überzugs von festen Darreichungsformen zum Einnehmen oder Änderung des Gewichts von Kapselhüllen (B.II.a.4.a). Wie muss ich vorgehen, um trotzdem neue Packungscodes für die Faltschachteln zu erhalten? **Revidiert Januar 2022**

Wünscht eine Gesuchstellerin in den oben genannten Fällen einen neuen Packungscode, so kann die Änderung als Typ IB beantragt werden. Im Begleitbrief resp. auf dem Formular ist der Wunsch, einen neuen Packungscode zu erhalten, zu erwähnen.

3.4 Wir wollen einen neuen Fertigproduktehersteller, der für die Herstellung und die Primär- und Sekundärverpackung verantwortlich sein wird, für unser Arzneimittel anmelden. Können wir im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*, unter B.II.b.1 gleichzeitig a) Sekundärverpacker, b) Primärverpacker und e) neuer Herstellstandort ankreuzen?

Nein. Für jede Änderung muss eine eigene Vorlage B.II.b.1 ausgefüllt werden (3x Vorlage B.II.b.1). Die drei Änderungen (Sekundärverpackungsstandort (B.II.b.1.a), Primärverpackungsstandort (B.II.b.1.b), und neuer Herstellstandort für nicht-sterile Arzneimittel (B.II.b.1.e)) dürfen nicht auf einer Vorlage angekreuzt werden.

3.5 Bei der Änderung B.II.b.3 ist unter Punkt 6 der erforderlichen Dokumentation angegeben, dass eine „Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikation“ erforderlich ist. In der EU wird dieses Dokument als Annex zum Formular beigefügt und nicht in Modul 3 eingefügt, da sich das Modul 3 im Rahmen einer solchen Änderung nicht ändert. An welcher Stelle im Änderungsdossier sollte diese Kopie der genehmigten Spezifikation im eCTD für die Schweiz eingefügt werden – in Modul 1 unter „additional data“ oder in Modul 3.2.P.5.1?

Die Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikation erwarten wir in Modul 1 unter „additional data“.

3.6 Unser Arzneimittel enthält ein Medizinprodukt als Inhalator und dieses wird neu von Klasse I zu Klasse IIa umgeteilt (gemäss neuer MDR Guideline der EU). Das Medizinprodukt ist unverändert. Mit welcher Änderung müssen wir dies an Swissmedic melden? Revidiert November 2019

Bitte reichen Sie die von Ihnen geschilderte Änderung als B.IV.1.z. Andere Änderung (Typ IA) ein.

3.7 Ist gemäss HMV4 eine Namensänderung eines Lieferanten von Primärpackmitteln meldepflichtig oder nicht? Gemäss Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* ist unter B.II.e.7 nur Streichung eines Lieferanten oder Austausch/Hinzufügen eines Lieferanten zu melden.

Eine Namensänderung von Lieferanten von Primärpackmitteln soll als B.II.e.7.z (Typ IB) eingereicht werden.

3.8 Wir möchten einen Hersteller für die Chargenfreigabe abmelden und einen neuen anmelden. Kann Löschung und Neuanmeldung in einem Schritt erfolgen?

Für die Änderung der Chargenfreigabe c) gibt es die Unterpunkte 1., 2. oder 3., die jeweils mit „Austausch oder Hinzufügung eines für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers...“ beginnen. „Austausch“ bedeutet, dass eine Löschung und Neuanmeldung im gleichen Schritt erfolgen kann.

3.9 Gerne würden wir zusätzlich einen Hersteller für die Primär- und Sekundärverpackung anmelden. Sind das zwei Einreichungen?

Ein zusätzlicher Herstellort für die Primär- und Sekundärverpackung sind zwei Änderungen: B.II.b.1.a) und B.II.b.1.b).

3.10 Können Sie bitte angeben, um welchen Änderungstyp gemäss HMV4 es sich bei der Einreichung eines Gesuchs für eine neue MCB/WCB (Master Cell Bank/Working Cell Bank) für ein biotechnologisches Produkt handeln würde? Revidiert November 2019

Es ist zu unterscheiden, ob es sich dabei um die Etablierung einer neuen MCB oder einer neuen WCB handelt.

- a) Etablierung einer neuen MCB: Typ II, B.I.a.2.c)
- b) Etablierung einer neuen WCB (sofern keinem genehmigten Protokoll folgend): Typ IB, B.I.a.2.a)
- c) Etablierung einer neuen WCB (sofern ein genehmigtes Protokoll im Modul 3 vorhanden ist): kein Gesuch.
- d) Etablierung einer neuen WCB und einem Protokoll: Typ II, B.I.a.2.c)

3.11 Ich habe eine Frage zu den „z-Änderungen“: Bei allen Änderungen der Qualität (Kapitel B) ist jeweils als letzte der möglichen Änderungen eine „z-Änderung“ aufgeführt. Ist unsere Annahme korrekt, dass es sich um eine z-Änderung handelt, falls alle anderen aufgeführten Änderungen (z.B. a-k bei der Änderung B.I.a.1) nicht zutreffen? Basierend auf welcher Grundlage wird eine solche „z-Änderung“ klassifiziert, d.h. wann liegt der Typ IA, IA_{IN}, IB oder eine Typ II Änderung vor?

Eine Änderung kann als „Andere Änderung“ eingereicht werden, wenn sie nicht auf der Liste gemäss Anhang 7 AMZV (Liste der Änderungen nach den Artikeln 21-24 VAM) aufgeführt ist. Eine „Andere Änderung“ wird standardmässig als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft. Handelt es sich um eine umfangreichere Änderung, können sowohl Swissmedic als auch die Zulassungsinhaber diese auf eine Änderung des Typs II hochstufen.

Swissmedic berücksichtigt bezüglich Kategorisierung von „Andere Änderung“ auch die publizierte Liste „CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008“. Eine „Andere Änderung“ kann nur dann als Typ IA bzw. Typ IA_{IN} eingereicht werden, wenn sie in der publizierten Liste der CMDh ebenfalls so eingestuft wurde. Die Einreichung muss auf die Liste „CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008“, die entsprechende EU Variation Nummer und „Date issued“ referenzieren.

3.12 Wir haben folgende Frage bzgl. einer Änderung Qualität für einen Impfstoff, die wir nach altem Recht jeweils als genehmigungspflichtige Änderung eingereicht haben. In der EU wird diese Änderung jedoch nicht eingereicht, sondern lediglich dem OMCL gemeldet: *Virus seed stock changes (aka working virus stock) is used in Drug Substance manufacturing as the starting point for DS manufacture. As such, it is registered as a starting material under 3.2.S.2.3. Only the production and qualification of stock seeds is mentioned there.*

In the EU, replacement of a working virus stock does not require regulatory activity when an approved protocol for qualification of new working virus stocks is in place. So we only notify the OMCL about the change in working virus stock, but not the EMA.

Wie sollen wir in Zukunft in der Schweiz verfahren? Muss eine solche Änderung bei Swissmedic eingereicht werden?

Die Verwendung eines neuen Working Virus Stocks, welcher gemäss einem genehmigten Protokoll qualifiziert worden ist, muss Swissmedic nicht gemeldet werden.

3.13 Für unseren zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoff möchten wir das Annual Update einreichen. Unter welchem Änderungstyp müssen wir dieses einreichen und ändert sich an dem bisherigen Ablauf/den Vorgaben etwas?

Das Annual Update eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs muss als Änderung B.I.a.5 Änderungen des Wirkstoffs eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Impfstoffs gegen Influenza (Typ II) eingereicht werden. Die entsprechenden Unterlagen sollten so früh wie möglich Swissmedic zur Verfügung stehen. Der Ablauf ist analog dem bisherigen Vorgehen. Die Bearbeitung des Gesuchs erfolgt nach Möglichkeit prioritär.

Achtung: diese Änderung darf nicht Teil eines Mehrfachgesuches sein. Im Annual Update dürfen nur Änderungen im Zusammenhang mit den neuen Stämmen enthalten sein.

3.14 Gemäss EMA bzw. CMDh Q&A besteht die Möglichkeit, im Falle von substanziellen Änderungen in einem aktualisierten DMF / Modul 3.2.S die einzelnen Änderungen als eine Typ II Änderung unter B.I.z einzureichen. Akzeptiert Swissmedic dies auch so? **Revidiert Juli 2022**

Ja. Eine Aktualisierung eines DMF / Modul 3.2.S kann mit der Änderung B.I.z «Andere Änderung Qualität Wirkstoff», Typ II eingereicht werden. Alle aktualisierten Kapitel des Modul 3.2.S und alle geänderten Parameter müssen detailliert in der Gegenüberstellung «Bisher genehmigt» versus «Beantragt» aufgeführt werden. Diese Typ II Änderung wird mit CHF 5'000.- für Humanarzneimittel verrechnet (Position 5.4 in Anhang 1 der GebV-Swissmedic). Ein allfälliger Zusatzaufwand wird in Rechnung gestellt.

3.15 Die bisher für die CE-Kennzeichnung unseres Medizinproduktes (Plastikspritze) zuständige Benannte Stelle (Notified Body) wurde durch eine neue Benannte Stelle ersetzt. Das neue Zertifikat ist im Kapitel 3.2.R (Regional Information) abgelegt. Das Medizinprodukt ist unverändert. Wie soll diese Änderung eingereicht werden? **Neu November 2019**

Diese Änderung soll als B.IV.1.z, Typ IA, eingereicht werden.

3.16 Wie können redaktionelle Änderungen eingereicht werden, wenn das aktualisierte Modul 3 ausschliesslich aus redaktionellen Änderungen besteht und in absehbarer Zeit keine Änderungen zu erwarten sind? **Neu Januar 2021**

Redaktionelle Änderungen des Modul 3 können als eine «Andere Änderung» B.z, Typ IA eingereicht werden (siehe auch WL Formale Anforderungen HMV4, Kapitel 3.12).

3.17 Können ein oder mehrere genehmigte Lieferanten/Hersteller für Glas-Ampullen oder Glas-Durchstechflaschen einer parenteralen Darreichungsform mittels eines Typ IA Gesuchs B.II.e.7.a aus dem Kapitel 3.2.P.7 der Qualitäts-Dokumentation gestrichen werden und folglich auf die Angabe des bzw. der Lieferanten/Hersteller verzichtet werden? Neu Juni 2021

Ja, dies ist möglich, wenn die Spezifikationen des Glasbehältnisses unverändert bleiben. Mit dem Gesuch ist eine Begründung bzw. eine Bestätigung einzureichen, dass für das betroffene Präparat kein Risiko einer Inkompatibilität zwischen Präparat und Glasbehälter besteht, wie sie z.B. bei Formulierungen mit Phosphat-, Citrat-, Gluconat-, Tartrat-Salzen oder Komplexbildnern wie EDTA oder Formulierungen mit alkalischen pH-Werten auftreten können. Zudem ist zu bestätigen, dass bei einem zukünftigen Wechsel des Lieferanten/Hersteller auf einer Fall-zu-Fall-Basis entsprechende Kompatibilitätsuntersuchungen zwischen Präparat und Glasbehältnis durchgeführt werden, wie sie unter „Herstellung“ des Ph. Eur. Kapitels 3.2.1 „Glasbehältnisse zur pharmazeutischen Verwendung“ beschrieben sind.

3.18 Können ein oder mehrere genehmigte Lieferanten/Hersteller für Gummistopfen einer parenteralen Darreichungsform mittels eines Typ IA Gesuchs B.II.e.7.a aus dem Kapitel 3.2.P.7 der Qualitäts-Dokumentation gestrichen werden und folglich auf die Angabe des bzw. der Lieferanten/Hersteller verzichtet werden? Neu Juni 2021

Für Gummistopfen von Parenteralia sollen der Hersteller und/oder die genaue, herstellerspezifische Stopfenbezeichnung sowie die Spezifikationen des Stopfens im Kapitel 3.2.P.7 angegeben werden. Stopfen können folgende Unterschiede aufweisen, welche die Qualität des Fertigprodukts beeinflussen können:

- Oberflächenbehandlung (z.B. Silikon- oder Teflonbeschichtung);
- Gummistopfentyp (z.B. Halobutyltyp), d.h. eine unterschiedliche qualitative und quantitative Zusammensetzung aufweisen;
- Abmessungen (auch geringfügige Abweichungen können die Dichtigkeit der verschlossenen Durchstechflasche beeinträchtigen).

Zudem ist in der Ph. Eur. Kapitel 3.2.9 „Gummistopfen für Behältnisse zur Aufnahme wässriger Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, von Pulvern und gefriergetrockneten Pulvern“ folgendes festgehalten: „Der Hersteller der Zubereitung muss vom Lieferanten die Zusicherung erhalten, dass sich die Zusammensetzung der Verschlüsse nicht ändert und dass sie mit jener identisch ist, die bei den Kompatibilitätsprüfungen verwendet wurde.“

Daher können die Hersteller für Gummistopfen einer parenteralen Darreichungsform nur dann mittels eines Typ IA Gesuchs B.II.e.7.a aus dem Kapitel 3.2.P.7 gestrichen werden, wenn im Kapitel 3.2.P.7 explizit steht, dass nur alternative Stopfen mit gleicher qualitativer und quantitativer Zusammensetzung sowie identischen Spezifikationen eingesetzt werden.

3.19 Wie soll die Einführung eines neuen Referenzstandards bei einer Prüfmethode für ein biologisches Arzneimittel eingereicht werden? Neu Juli 2022

Wird ein neuer Referenzstandard gemäss den Limiten und Bedingungen eines genehmigten Qualifikationsprotokolls eingeführt, dann muss keine Änderung eingereicht werden.

Wenn kein genehmigtes Qualifikationsprotokoll vorhanden ist, aber vergleichende Testresultate gleichzeitig mit dem alten und dem neuen Referenzstandard gezeigt werden können, dann soll eine Typ IB Änderung B.I.b.2.e oder B.II.d.2.d eingereicht werden.

Wenn kein genehmigtes Qualifikationsprotokoll vorhanden ist und der neue Referenzstandard nicht mehr gleichzeitig mit dem alten Referenzstandard verglichen werden kann, dann soll eine Typ II Änderung B.I.b.2.d oder B.II.d.2.c eingereicht werden.

4 Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance

4.1 Ein zugelassenes Antibiotikum wird zur Behandlung von Infektionen mit den Bakterien A, B und C eingesetzt. Jüngste Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel auch gegen Bakterium D wirkt, nicht mehr jedoch gegen Bakterium A. Wie genau sieht das Änderungsgesuch aus?

Die Firma beantragt die folgenden Änderungen im Rahmen eines Mehrfachgesuchs:

C.I.6.a): Hinzufügung einer neuen oder Änderung einer genehmigten therapeutischen Indikation für den Keim D (Typ II) und

C.I.6.b): Streichung einer therapeutischen Indikation für den Keim A (Typ IB).

Als Summe wird maximal die Gebühr erhoben, die für eine Neuzulassung des Arzneimittels erhoben würde.

4.2 In der EU gibt es neue PRAC-Empfehlungen und entsprechend neue Vorgaben, wie die Arzneimittelinformationstexte anzupassen sind. Kann dies in der Schweiz als C.I.z Andere Änderung in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance eingereicht werden? **Revidiert Juli 2019**

Nein. Reichen Sie dafür die Änderung C.I.4 (Typ II) ein. Die PRAC-Recommendation und die entsprechenden PRAC-Minutes sind als Dokumentation ausreichend. Falls vorhanden, soll zusätzlich der PRAC-Assessment Report eingereicht werden.

4.3 Muss im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* für ein Gesuch C.I.4 (Typ II) eine detaillierte Gegenüberstellung des Textes 'Bisher genehmigt' vs. 'Beantragt' gemacht werden? Bei umfangreichen Gesuchen wird das sehr unübersichtlich. **Revidiert Juli 2019 (verschoben von Kapitel 6)**

Swissmedic erwartet bei Änderungen der Arzneimittelinformationstexte unter «Bisher genehmigt – Beantragt» folgendes:

- A.100: Angabe der geänderten Rubriken
- C.I.2: Stand der Information «alt» versus Stand der Information «neu»
- C.I.4: Angabe der geänderten Rubriken

Swissmedic führt neu im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* bei den relevanten Gesuchen auf, welche Angaben bei einer Änderung der Arzneimittelinformationstexte anzugeben sind.

4.4 Beim Referenzarzneimittel bzw. –präparat läuft ein Unterlagenschutz. Kann ich den Nachvollzug mittels Gesuch C.I.2 gemäss Art. 12 Abs. 2 HMG ebenfalls 2 Jahre vorher einreichen? **Neu November 2019**

Nein, ein Gesuch um Nachvollzug nach Ablauf des Unterlagenschutzes beim Referenzarzneimittel bzw. –präparat kann erst nach Ablauf des Unterlagenschutzes eingereicht werden.

4.5 Kann ich im Rahmen einer C.I.4, Typ II-Änderung neben den auf Studien/Literatur referenzierten Änderungen zusätzlich redaktionelle Änderungen vornehmen oder muss dies separat mittels einer A.100, Typ IB beantragt werden? **Neu Juli 2020**

Es ist möglich, innerhalb einer C.I.4, Typ II-Änderung auch weitere redaktionelle Änderungen vorzunehmen. Es ist nicht notwendig, hierzu zusätzlich eine A.100, Typ IB zu beantragen.

- 4.6 Das Referenzarzneimittel von meinem Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff ohne Innovation hat neue Arzneimittelinformationstexte publiziert, weil beispielsweise die A.109 (Umsetzung der Anforderungen der revidierten AMZV, Volldeklaration) umgesetzt wurde. Da nur präparate-spezifische Änderungen gemacht wurden, welche mein Arzneimittel nicht betreffen, ändert für mich nur der Stand der Information. Kann ich diesen eigenständig umsetzen oder muss ich ein Gesuch C.I.2 einreichen? Revidiert Januar 2022**

In diesem Fall ist kein Gesuch notwendig. Der Stand der Information kann eigenständig angepasst werden.

- 4.7 Ein Arzneimittel wurde als BWS ohne Innovation zu einem Referenz-Arzneimittel zugelassen, welches mittlerweile nicht mehr zugelassen ist. Ist es möglich, in Erfüllung von Art. 28 VAM, den Nachvollzug der Arzneimittelinformationstexte an ein anderes BWS ohne Innovation zu machen, welches über neuere Texte verfügt? Wenn ja, mit welcher Änderung ist der Nachvollzug einzureichen? Revidiert September 2021**

Wenn das Referenz-Arzneimittel nicht mehr zugelassen ist, ist grundsätzlich jede ZulassungsinhaberIn von noch zugelassenen-BWS ohne Innovation selber dafür verantwortlich, die Arzneimittelinformationstexte auf dem neusten Stand der Wissenschaft und Technik zu halten. Es ist aber auch möglich, den Nachvollzug der Arzneimittelinformationstexte an ein anderes BWS ohne Innovation zu machen, sofern dieses über neue Texte verfügt.

Dieser erstmalige Nachvollzug ist als C.I.2 a), Typ IB einzureichen.

Falls in der Zukunft die Texte immer wieder an dasselbe BWS ohne Innovation angeglichen werden, so können die nachfolgenden Gesuche – vorausgesetzt die Bedingungen gemäss FO Änderungen / Zulassungserweiterungen HMV4 sind erfüllt – als Typ IA_{IN} eingereicht werden.

- 4.8 Beim Originalpräparat wurden mehrmals in Folge Änderungen der Arzneimittelinformation mit einem jeweils unterschiedlichen Stand der Information vorgenommen. Dürfen im Rahmen des Nachvollzugs an das Originalpräparat mehrere Anpassungen in einem C.I.2 a) Gesuch zusammengefasst werden? Neu Januar 2022**

Nein. Die ZulassungsinhaberIn ist gemäss Art. 28 VAM verpflichtet, die Arzneimittelinformation laufend und unaufgefordert anzupassen und dies zeitnah an Swissmedic zu melden. Pro Änderung der Arzneimittelinformation beim Originalpräparat, d.h. pro Stand der Information, ist je ein Gesuch C.I.2 a) einzureichen. Folgen die Änderungen des Originalpräparates kurz aufeinander, kann auch ein Mehrfachgesuch mit mehreren C.I.2 a) Änderungen eingereicht werden. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Frist ab Implementierungsdatum für das erste Gesuch Typ IA_{IN} 1 Monat nicht überschreitet.

5 Änderungen zu Plasma Master File (Kapitel X)

5.1 Wie werden mit revidiertem HMG (HMG2/HMV4) PMF Annual Update Einreichungen ablaufen? **Revidiert Juli 2019**

Annual Updates von PMF zugelassener Arzneimittel müssen als Zulassungsaufgaben jährlich mittels Begleitbrief (ohne zusätzliches Formular) an Swissmedic eingereicht werden. Änderungen im PMF sind mit dem Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* an Swissmedic zu melden, resp. als Gesuch zur Genehmigung einzureichen. Ein PMF Annual Update (als Erfüllung einer Zulassungsaufgabe) und Änderungen zu diesem PMF können gleichzeitig eingereicht werden (wird in diesem Fall als Mehrfachgesuch behandelt).

Zur besseren Differenzierung zwischen einem „reinen Annual Update PMF“ und der Kombination „Annual Update PMF und Änderung(en) PMF“, bitten wir die Firmen im Begleitschreiben um folgende Präzisierung:

- Mit dem Annual Update sind **keine** Änderungen kombiniert *oder*
- Mit dem Annual Update sind **auch** Änderungen im PMF **kombiniert***

Im Falle einer Kombination von Annual Update PMF mit Änderung(en) PMF erwartet Swissmedic somit einen Begleitbrief mit entsprechendem Hinweis (vgl. oben), das entsprechend ausgefüllte Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* und das Annual Update PMF. Eine entsprechende Publikation ist im Swissmedic Journal 09/2018 (Seite 826) zu finden.

* mit entsprechender Markierung im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*

5.2 Wie von Swissmedic kommuniziert, wird mit dem neuen HMG eine Harmonisierung der Änderungen mit EU Variations angestrebt. Inwieweit ist diese Harmonisierung für PMF Annual Update Einreichungen vorgesehen?

Swissmedic sieht für PMF in diesem Zusammenhang grundsätzlich keine Harmonisierung mit den EU Vorgaben vor.

5.3 Wird die spezielle PMF Klassierung D2-D23 ebenfalls in der Schweiz übernommen werden?

Indirekt ja, denn es erfolgt eine „Bündelung“ nach der höchsten Kategorie unter der Berücksichtigung der PMF Klassifizierungen gemäss D2-D23. (vgl. Anhang 7 AMZV Kapitel X. Änderungen zu PMF). Pro PMF erfolgt die Einreichung des Gesuchs für eine oder mehrere PMF-Änderungen nach der höchsten Kategorie (Typ II, IB, IA/IA_{IN}) gemäss Einstufung der EU Guideline (Guideline on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures) unter Punkt „B.V.a.1 PMF / VAMF“ bzw. „D. PMF / VAMF“.

Beispiel 1: Es werden zwei Änderungen des Typs IA und eine Änderung des Typs II zusammen eingereicht. Alle drei Änderungen sind als ein Gesuch des Typs II einzureichen.

Beispiel 2: Es werden vier Änderungen des Typs IB zusammen eingereicht. Alle vier Änderungen sind als ein Gesuch des Typs IB einzureichen.

5.4 Wird es ein zentral registriertes PMF geben?

Nein, Swissmedic ist nicht in den PMF Zertifizierungsprozess der EU eingebunden.

5.5 Inwieweit wird der sogenannte „Second Step“ Anwendung finden?

Dieser findet keine Anwendung. Swissmedic hat keinen Zugriff auf die in der EU zentral registrierten PMF.

6 Zulassungserweiterungen

6.1 Für eine bereits zugelassene Injektionslösung soll eine zusätzliche (höhere) Dosisstärke inklusive klinischer Daten dazu angemeldet werden. Wir gehen davon aus, dass dies – wenn alles andere gleich bliebe – einer Zulassungserweiterung entsprechen würde und die neue Dosisstärke unter dem gleichen Handelsnamen in Verkehr gebracht werden dürfte (unter Angabe der Stärke in mg / mL neben dem Präparatenamen, um Verwechslungen zu vermeiden).

a) Ist das korrekt?

b) Würde die neue Stärke dann auch eine neue Zulassungsnummer bekommen oder nur einen anderen Packungscode?

c) Wie wäre die Situation, wenn 2 Hilfsstoffe in der Injektionslösung ausgetauscht würden? Wäre es dann immer noch eine „Line extension“ und der Präparatename (mit oben genanntem Zusatz der Stärke) dürfte beibehalten werden? Gäbe es hierfür eine neue Zulassungsnummer?

- a) Ja, das ist korrekt. Eine zusätzliche (höhere) Dosisstärke entspricht einer Zulassungserweiterung 2.c) und darf unter gleichem Handelsnamen mit Ergänzung der Dosisstärke in mg / mL in Verkehr gebracht werden.
- b) Mit der neuen Dosisstärke wird eine neue Dosisstärkenummer (ehemals Sequenz) vergeben und entsprechend neue Packungscodes für die neuen Packungen (siehe dazu Wegleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*, Kapitel 9.2).
- c) Generell kann gesagt werden, dass eine neue Dosisstärke(nummer) innerhalb derselben Zulassungsnummer vergeben wird, sofern keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit, Interaktionen, Resorption etc. zu erwarten sind. Abschliessend kann Ihre Frage jedoch nicht beantwortet werden, da zu wenige Informationen vorliegen.

6.2 Ist es erlaubt eine Zulassungserweiterung (z.B. Ergänzung der Darreichungsform) einzureichen, wenn das erste Zulassungsverfahren (erste Darreichungsform) noch nicht abgeschlossen ist? Muss man auf die Verfügung Zulassung oder auf den Vorbescheid warten?

Eine Zulassungserweiterung, welche eine neue Zulassungsnummer bedingt (gemäss Wegleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*, Kapitel 9, z.B. neue Darreichungsform), kann jederzeit eingereicht werden.

Zulassungserweiterungen, welche keine neue Zulassungsnummer bedingen (z.B. neue Dosisstärke bei festen und halbfesten Formen) können im Rahmen des laufenden Erstzulassungsverfahrens eingereicht werden (Einreichung zusätzlicher Unterlagen mit möglicher Verzögerung der Erstzulassung). Alternativ kann das Gesuch nach Abschluss des Erstzulassungsverfahrens eingereicht werden.

6.3 Muss ein Gesuch um Zulassungserweiterung im gleichen eCTD (mit neuer Sequenz) eingereicht werden, oder darf man auch ein neues eCTD (mit Seq. 0000) einreichen?

Eine Seq. 0000 darf nur dann eingereicht werden, wenn ein neuer eCTD Lifecycle gestartet wird. Das ist der Fall, wenn man für ein bestehendes Präparat von eDok/Papier (mit/ohne Baseline) auf eCTD umgestellt oder bei Neuanmeldungen. Bei Zulassungserweiterungen empfiehlt Swissmedic mit dem bestehenden Lifecycle zu arbeiten und z.B. die neue Darreichungsform in den bestehenden Lifecycle zu integrieren. Falls mit einer Zulassungserweiterung ein neuer Lifecycle gestartet werden soll, sollte vorher unbedingt mit dem Case Management oder Operational Support Services Rücksprache gehalten werden.

7 Weitere Fragen

7.1 Die Schweiz folgt nun weitgehend der EU-Klassifizierung von CMC Post-Approval Changes. Gelten die von der EU publizierte Q&A auch für die Schweiz? **Revidiert Juli 2019**

Nein. Swissmedic orientiert sich für die Einstufung von Änderungen sowie in Bezug auf die Modalitäten ihrer Einreichung an die entsprechenden Richtlinien, namentlich die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sowie die auf diese Verordnung gestützten Leitlinien der Europäischen Kommission (vgl. hierzu Art. 25 Abs. 1 der Verordnung über die Arzneimittel [VAM SR 812.212.21]).

7.2 Dürfen die von C nach D herabgestuften Arzneimittel innerhalb der Übergangsfristen mit den noch alten Packmitteln (alte Vignette) bereits an Drogerien abgegeben werden?

Ja, Arzneimittel dürfen während der publizierten Übergangsfristen noch mit den alten Packungselementen (C-Vignette) in die Drogerien geliefert werden. Dies gilt nicht für Arzneimittel, die neu einen Warnhinweis auf der Packung aufnehmen müssen.

7.3 Nach Einreichung von Gesuchen via eGOV-Portal oder bei Update durch Swissmedic bekommen die Zulassungsinhaberinnen bisher eine automatisierte Benachrichtigungsmail. Bleibt dies so bestehen oder ändert sich da etwas?

Die automatisierte Benachrichtigung via E-Mail bleibt so bestehen.

7.4 Wie wird im Rahmen der neuen Verordnungen die Übertragung einer bestehenden Zulassung auf eine neue Zulassungsinhaberin gehandhabt (Änderungstyp)? Muss weiterhin die zukünftige Zulassungsinhaberin die Übertragung beantragen? Gilt neu auch die Frist von 30 Tagen wie in der EU? Welche Kosten sind damit verbunden?

Analog der Einordnung in der EU sind auch in der Schweiz die Übertragungen von Zulassungen keine Änderungen, sondern sind klassiert als „Übrige/Other“-Gesuche. Weiterhin werden diese Gesuche von der zukünftigen Zulassungsinhaberin beantragt. Der Swissmedic muss das Gesuch mindestens 3 Monate vor dem geplanten Transfertermin eingereicht werden. Genauere Angaben finden Sie in der Wegleitung *Übertragung der Zulassung HMV4*.

7.5 Darf man in die Packungsbeilage zur Erhöhung der Patientensicherheit einen Hinweis „Die zuletzt genehmigte Version dieser Packungsbeilage finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch“ aufnehmen?

Der von Ihnen vorgeschlagene Satz darf **nicht** in die Packungsbeilagen aufgenommen werden. Gründe dazu sind auch der Übergang der Publikationsverantwortlichkeit von Swissmedic an die „Einrichtung in Form einer Stiftung“ (refdata) und dass der Wortlaut in Rubrik 16 der Patienteninformation gemäss Anhang der AMZV fix vorgegeben ist und keine Ergänzung erlaubt.

7.6 Mit revidiertem HMG / HMV4 können unterschiedliche Änderungen von gleichen oder unterschiedlichen Typen (IA, IB, II) als Mehrfachgesuch zusammen eingereicht werden. Alle Änderungen werden gleichzeitig beurteilt und abgeschlossen. Die Bearbeitungsdauer richtet sich nach der längsten Frist des Mehrfachgesuchs. Wir haben nun gesehen, dass im Swissmedic Portal für ein Mehrfachgesuch nur eine Gesuchs-ID angezeigt wird, was aus unserer Sicht grundsätzlich sinnvoll ist. Das Gesuch wird mit einer der eingereichten Änderungskategorien bezeichnet. Wir finden es jedoch etwas verwirrend, dass im Application Tracking nicht ersichtlich ist, dass es sich nicht nur um die genannte Änderung, sondern um ein Mehrfachgesuch mit verschiedenen Änderungstypen handelt. Ist geplant, dass im Portal unter Application Type in Zukunft z.B. auch «Collective Application» angezeigt werden kann? **Revidiert Juli 2022**

Das Swissmedic Portal wurde angepasst und bei Mehrfachgesuchen sind unter *Application Type* alle Änderungen des Mehrfachgesuchs einsehbar.

7.7 In der EU nutzen wir die Möglichkeit, vor Einreichung eine verbindliche Klassierungsanfrage zu stellen, um sicher zu stellen, dass die EMA von den Guidelines abweichende Klassierungen akzeptieren wird. Können wir die von der EMA akzeptierte Einteilung der Änderungen auch bei Swissmedic einreichen? Neu Juli 2019

Swissmedic orientiert sich für die Einstufung von Änderungen sowie in Bezug auf die Modalitäten ihrer Einreichung an die entsprechenden allgemein zugänglichen Richtlinien, namentlich die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sowie die auf diese Verordnung gestützten Leitlinien der Europäischen Kommission (vgl. hierzu Art. 25 Abs. 1 der Verordnung über die Arzneimittel [VAM SR 812.212.21]). Individuelle Vereinbarungen, welche die EMA oder eine nationale Behörde bilateral mit einzelnen Zulassungsinhaberinnen abgeschlossen hat, können demgegenüber in den Gesuchen, die Swissmedic vorgelegt werden, nicht berücksichtigt werden.

7.8 Ein Präparat wurde mit einer Dosisstärke zugelassen. Nun möchten wir zwei weitere Dosisstärken für dieses Präparat beantragen. Ausserdem möchten wir für die beiden neuen Dosisstärken eine neue Indikation sowie einen neuen Applikationsweg beantragen. Was muss ich genau beantragen? Neu November 2019

Bei diesem Beispiel ist zweimal die Zulassungserweiterung 2.c) «Änderung oder Ergänzung einer Dosisstärke» zu beantragen. Die neue Indikation sowie der neue Applikationsweg werden darunter subsummiert (siehe auch 7.14).

7.9 Zu einem bereits zugelassenen Präparat möchten wir eine neue Darreichungsform beantragen. Aktuell sind Tabletten in verschiedenen Dosisstärken zugelassen, neu soll eine Injektionslösung mit 2 neuen Dosisstärken angemeldet werden. Was muss ich genau beantragen? Neu November 2019

Bei diesem Beispiel ist einmal die Zulassungserweiterung 2.d) «Änderung oder Ergänzung einer Darreichungsform» zu beantragen. Die neuen Dosisstärken und der neue Applikationsweg werden unter der neuen Darreichungsform 2.d) subsummiert.

7.10 Sind die Änderungskosten eines Produktes auf die Zulassungskosten dieses Produktes plafoniert? Neu November 2019

Ja.

7.11 Bitte um eine genaue Definition / Unterscheidung ‚Zulassungserweiterung‘ und ‚Indikationserweiterung‘. Neu November 2019

Unter Zulassungserweiterungen sind die «Extensions» der EU gemeint und Sie finden sie im Anhang 7 der AMZV unter Kapitel 1.6 Zulassungserweiterungen. Indikationserweiterungen gelten als Änderungen vom Typ II.

7.12 Was muss ich einreichen, wenn ich auf ein Arzneimittel verzichten will, das eine Sammel-Fachinformation mit weiteren noch zugelassenen Arzneimitteln hat? Neu November 2019

Zusätzlich zum Verzicht auf das Arzneimittel muss das Änderungsgesuch C.I.7 a) «Streichung einer Darreichungsform», Typ IB für die verbleibenden Arzneimittel der Sammel-Fachinformation eingereicht werden.

Es ist zu beachten, dass es sich beim Gesuch «Verzicht Präparat» um keine Variation gemäss Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* handelt und somit dieses nicht mehrfachgesuchfähig ist.

7.13 Was muss ich einreichen, wenn ich bei einem Arzneimittel auf eine Dosisstärke verzichten möchte? Neu November 2019

Unabhängig davon, ob eine Sammel-Fachinformation mit weiteren Arzneimitteln vorliegt oder nicht, ist der Verzicht auf eine Dosisstärke als C.I.7 b) «Streichung einer Dosisstärke», Typ IB einzureichen.

7.14 Ein Präparat wurde mit einer Dosisstärke zugelassen. Nun möchten wir eine neue Dosisstärke für dieses Präparat beantragen. Ausserdem möchten wir, sowohl für die neue Dosisstärke, wie auch für die bereits zugelassene Dosisstärke eine neue Indikation beantragen. Was muss ich genau beantragen? Neu September 2021

Neben der Zulassungserweiterung 2.c) «Änderung oder Ergänzung einer Dosisstärke» ist auch eine Typ II – C.I.6 a) «Hinzufügung einer neuen oder Änderung einer genehmigten therapeutischen Indikation» zu beantragen (siehe auch 7.8).