

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	2
1.1	Definitionen und Begriffe	2
1.1.1	Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA _{IN}	2
1.1.2	Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB.....	2
1.1.3	Grössere Änderungen des Typs II	3
1.1.4	Zulassungserweiterungen.....	3
1.1.5	Sammelgesuch.....	3
1.1.6	Sammeltext	3
1.1.7	Mehrfachgesuch	3
1.1.8	Sammel-Mehrfachgesuch	4
1.2	Abkürzungen	4
2	Einleitung und Zielsetzung	5
3	Geltungsbereich	6
4	Rechtsgrundlagen	6
5	Anforderungen.....	6
5.1	Formale Anforderungen.....	6
5.2	Anforderungen an die zu erfüllenden Bedingungen und die einzureichende Dokumentation	6
5.2.1	Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA _{IN}	6
5.2.2	Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB.....	7
5.2.3	Änderungen des Typs II.....	7
5.2.4	Zulassungserweiterungen.....	7
5.2.4.1	Änderung des Wirkstoffs 1a), 1b), 1c), 1e), 1f)	7
5.2.4.2	Änderung des Wirkstoffs 1d).....	8
5.2.4.3	Änderung der Bioverfügbarkeit 2a)	8
5.2.4.4	Pharmakokinetische Änderung 2b).....	8
5.2.4.5	Änderung oder Ergänzung der Dosisstärke 2c)	8
5.2.4.6	Änderung oder Ergänzung der Darreichungsform 2d).....	8
5.2.4.7	Änderung oder Ergänzung des Applikationsweges 2e).....	9
6	Prozess	9
6.1	Fristen	9
6.2	Eingangsbestätigung	9
6.3	Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA _{IN}	9
6.4	Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB.....	10
6.5	Änderungen des Typs II und Zulassungserweiterungen	10
6.6	Handhabung Änderungen zu Plasma Master Files (PMF)	11
6.7	Umsetzung von Änderungen und Zulassungserweiterungen	11
7	Unterlagenschutz	11

8	Gebühren	11
9	Vergabe neuer Zulassungs- und Dosisstärkenummern und Packungscodes	11
9.1	Vergabe einer neue Zulassungsnummer	11
9.2	Vergabe einer neuen Dosisstärkenummer	14
9.3	Vergabe eines neuen Packungscodes.....	14

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor/in
6.0	28.01.2022	Anpassung infolge Separierung der Änderungen bei den Tierarzneimitteln von denjenigen bei den Humanarzneimitteln (Regulierungsrevision TAM)	stb
5.1	01.08.2021	Präzisierung (P1.) und neuer Punkt (P12.) bzgl. Vergabe neuer Packungscodes in Kapitel 9 und Anpassungen Abteilungsamen	stb
5.0	01.06.2021	Aufnahme der Regelung zur Vergabe neuer Zulassungsnummern bei Anpassung der Covid-19-Impfstoffe an neue SARS-Cov-2 Varianten in Kapitel 9.1 (Z10.).	stb
4.1	01.03.2021	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
4.0	01.09.2020	Ergänzung / Präzisierung in Kapitel 9.1 unter Z.5.	stb
3.0	01.12.2019	Ergänzung in Kapitel 6.4 infolge Präzisierungen zum Unterlagenschutz.	stb, ze
2.0	09.05.2019	Aufnahme eines zusätzlichen Falls für die Vergabe einer neuen Zulassungsnummer (Kapitel 9.1), Präzisierungen in Kapitel 5 (u.a. bzgl. der CMDh Liste mit unvorhergesehenen Änderungen) und Kapitel 6.6 (Änderungen zum PMF können zusammen mit dem Annual Update des PMF als Mehrfachgesuch eingereicht werden).	stb, wer
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	stb, wer

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Definitionen und Begriffe

1.1.1 Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA_{IN}

Dies sind geringfügige Änderungen, die keine oder nur minimale Folgen für Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit haben und von der ZulassungsinhaberIn nach ihrer Umsetzung an Swissmedic schriftlich gemeldet werden müssen (*Do and Tell*). Sie werden auch als Typ IA/IA_{IN} Änderungen bezeichnet. Rechtsgrundlage ist Art. 21 VAM.

Typ IA Änderungen müssen von der ZulassungsinhaberIn innerhalb von zwölf Monaten nach ihrer Umsetzung an Swissmedic gemeldet werden. Typ IA_{IN} (IN: *Immediate Notification*) Änderungen müssen sofort nach ihrer Umsetzung an Swissmedic gemeldet werden.

1.1.2 Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB

Dies sind geringfügige Änderungen, bei denen es sich weder um eine geringfügige Änderung des Typs IA/IA_{IN} oder um eine grössere Änderung des Typs II noch um eine Zulassungserweiterung handelt. Sie werden auch als Typ IB Änderungen bezeichnet. Rechtsgrundlage ist Art. 22 VAM.

Die Typ IB Änderungen müssen Swissmedic vor ihrer Umsetzung schriftlich gemeldet werden. Erhebt Swissmedic nicht innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt einer gültigen Meldung und der vollständigen Unterlagen Einwände, so gilt die Änderung ab dem ersten Tag nach Ablauf dieser Frist als genehmigt. Erhebt Swissmedic innerhalb dieser Frist Einwände, so kann die ZulassungsinhaberIn innerhalb von 30 Tagen Unterlagen einreichen, um die Einwände auszuräumen, oder eine geänderte Meldung einreichen, die die Einwände der Swissmedic berücksichtigt.

1.1.3 Grössere Änderungen des Typs II

Dies sind Änderungen, die umfangreiche Folgen für Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben können und bei denen es sich nicht um eine Zulassungserweiterung handelt. Sie werden auch als Typ II Änderungen bezeichnet. Rechtsgrundlage ist Art. 23 VAM.

Die Typ II Änderungen müssen vor ihrer Umsetzung von Swissmedic genehmigt werden.

1.1.4 Zulassungserweiterungen

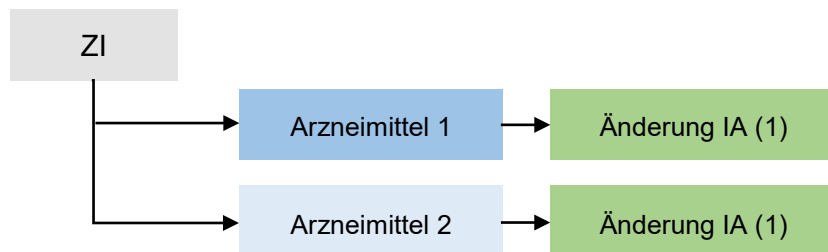
Zulassungserweiterungen sind Änderungen, welche vor ihrer Umsetzung in einem neuen Zulassungsverfahren von Swissmedic genehmigt werden müssen. Rechtsgrundlage ist Art. 24 VAM.

1.1.5 Sammelgesuch

Änderungen des Typs IA/IA_{IN}, IB oder II können zusammen als Sammelgesuch eingereicht werden, sofern es sich um die gleiche Änderung für mehrere Arzneimittel handelt und für alle betroffenen Arzneimittel die identische Dokumentation vorgelegt wird.

Zulassungserweiterungen können nicht als Sammelgesuch eingereicht werden.

Sammelgesuche, die auch Änderungen der Arzneimittelfachinformation in den Rubriken 4 bis 16 oder den Rubriken mit der entsprechenden Information in der Patienteninformation nach sich ziehen, sind nur zulässig, wenn es sich um Sammeltexte handelt. Rechtsgrundlage ist Art. 22b AMZV.



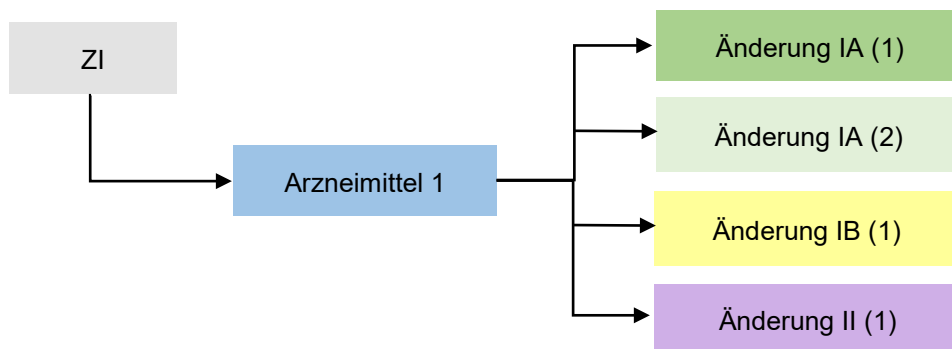
1.1.6 Sammeltext

Als Sammeltext gilt ein Text, bei dem eine ZulassungsinhaberIn für mehrere Darreichungsformen des gleichen Wirkstoffs eine gemeinsame Arzneimittelfachinformation oder, wenn keine Fachinformation vorhanden ist, eine gemeinsame Patienteninformation vorlegt. Rechtsgrundlage ist Art. 22b Abs. 4 AMZV.

1.1.7 Mehrfachgesuch

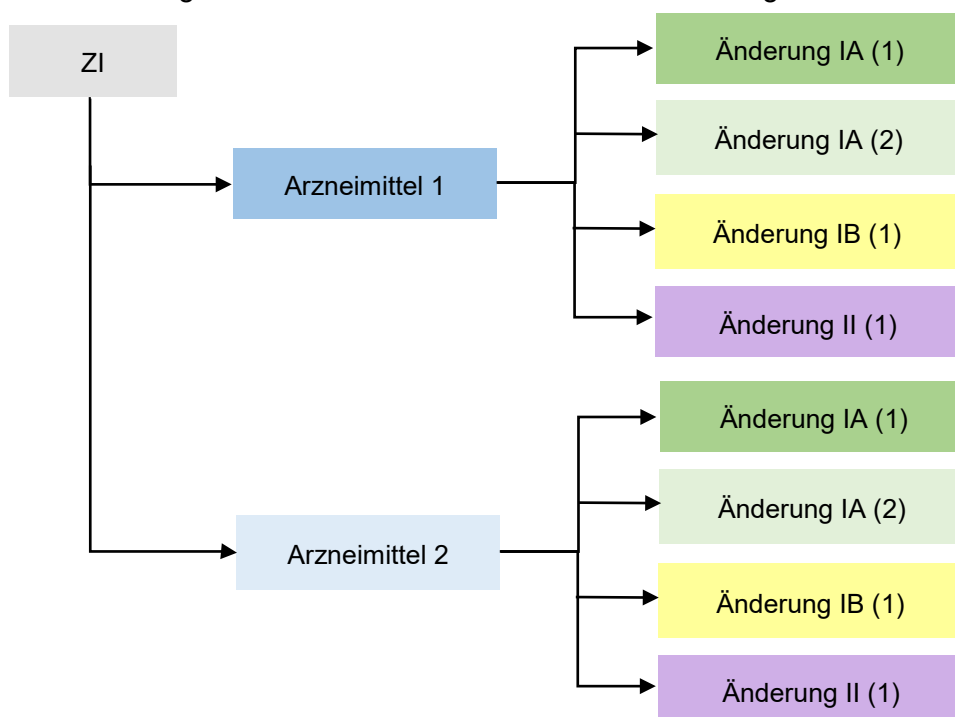
Unterschiedliche Änderungen vom gleichen Typ (z.B. mehrere Zulassungserweiterungen) oder von unterschiedlichen Typen (IA, IB, II und Zulassungserweiterung) können als Mehrfachgesuch zusammen eingereicht werden, sofern alle Änderungen das gleiche Arzneimittel betreffen. Die Bearbeitung aller in einem Mehrfachgesuch zusammen eingereichten Änderungen richtet sich nach der längsten Frist des im Mehrfachgesuch enthaltenen Änderungstyps. Alle Änderungen werden gleichzeitig beurteilt und abgeschlossen.

Sicherheitsrelevante Änderungen der Arzneimittelfach- oder Patienteninformation und Änderungsgesuche, die im beschleunigten Verfahren (BZV) oder im Verfahren mit Voranmeldung (VmVA) bearbeitet werden, können nicht Teil von Mehrfachgesuchen sein. Rechtsgrundlage ist Art. 22c AMZV.



1.1.8 Sammel-Mehrfachgesuch

Dies ist eine Kombination von Sammel- und Mehrfachgesuchen und liegt z.B. vor, wenn eine ZulassungsinhaberIn für zwei ihrer Arzneimittel die jeweils identischen Änderungen einreicht. Unverändert gelten auch hier die oben beschriebenen Vorgaben für Sammel- und Mehrfachgesuche.



1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
BZV	Beschleunigtes Zulassungsverfahren
DCI	Denominations Communes Internationales
GebV-Swissmedic	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
IA	Nachträglich zu meldende geringfügige Änderung, Meldung innerhalb von maximal zwölf Monaten nach Umsetzung
IA _{IN}	Nachträglich zu meldende geringfügige Änderung, Meldung sofort nach Umsetzung, IN steht für <i>Immediate Notification</i>
IB	Vorgängig zu meldende geringfügige Änderung
II	Grössere Änderung
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös

KPAV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 7. September 2018 über die vereinfachte Zulassung und das Meldeverfahren von Komplementär- und Phytoarzneimitteln (SR 812.212.24)
KT	Kalendertag(e)
PMF	Plasma Master File
s.c.	subcutan
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (SR 812.212.21)
VmVA	Verfahren mit Voranmeldung
WL	Wegleitung
ZB	Zulassungsbescheinigung
ZL-Nr.	Zulassungsnummer

2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Wegleitung (WL) erläutert die Vorgaben, welche für Änderungen und Zulassungserweiterungen von Humanarzneimitteln gelten. In Anhang 7 AMZV (Liste der Änderungen nach den Artikeln 21-24 VAM) sind alle Änderungen der Typen IA/IA_{IN}, IB und II und die Zulassungserweiterungen aufgeführt, welche für die Schweiz relevant sind und für welche Swissmedic zuständig ist. Die Gliederung dort ist folgendermassen:

- A. Regulatorische Änderungen
- B. Änderungen der Qualität
- C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance
- X. Änderungen zu Plasma Master Files (PMF)
- Y. Diverse Änderungen zu Komplementär- und Phytoarzneimitteln
- Z. Zulassungserweiterungen

Die europäischen Variation Nummern (z.B. B.I.a.2) und die dazugehörigen Anforderungen wurden von der europäischen Variation Guideline (*Guidelines 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*) weitgehend übernommen und gemäss den Schweizer Gesetzen und Vorgaben angepasst.

Bei den einzelnen Änderungen sind die zu erfüllenden Bedingungen und die einzureichende Dokumentation aufgeführt. Gelten für die aus der europäischen Variation Guideline übernommenen Änderungen in der Schweiz gewisse Bedingungen und/oder Dokumentationsanforderungen nicht, so wird das als „nicht zutreffend für die Schweiz“ ausgewiesen (siehe z.B. Änderung B.II.b.2).

Schweizspezifische Änderungen beginnen unter A und C jeweils mit 100-er Nummern (z.B. A.100 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten ohne Vorlage von wissenschaftlichen Daten).

Unter X und Y befinden sich nur Schweizspezifische Änderungen.

Es handelt sich um eine WL, die sich an die Verwaltungsorgane richtet und somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Diese WL dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Der Gesuchstellerin soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche von Swissmedic möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

3 Geltungsbereich

Die WL gilt für die Bereiche Zulassung, Bewilligungen und Marktüberwachung von Swissmedic für Gesuche um Änderung und/oder Zulassungserweiterung von Humanarzneimitteln, die ab Inkraftsetzungsdatum des revidierten Heilmittelgesetzes (HMG) bei Swissmedic eingehen.

4 Rechtsgrundlagen

Art. 21 bis 25 VAM, Art. 22a bis 22c und Anhang 7 AMZV sowie die GebV-Swissmedic (da insb. Anhang 1).

5 Anforderungen

Die Schweiz kennt - in Abhängigkeit möglicher Folgen für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit - folgende Gesuchstypen:

- Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA_{IN}
- Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB
- Grössere Änderungen des Typs II
- Zulassungserweiterungen

Die Kategorisierung der Änderungen findet sich in Anhang 7 AMZV (Liste der Änderungen nach den Artikeln 21-24 VAM).

Ist eine Änderung nicht auf der Liste, kann sie als „Andere Änderung“ eingereicht werden. 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 ZulassungsinhaberIn diese auf eine Änderung des Typs II hochstufen. Die Vorlagen für „Andere Änderung“ sind im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* jeweils bei den einzelnen Änderungen (z.B. B.I.a.1.z) und am Ende des Kapitels A. Regulatorische Änderungen (A.z Andere regulatorische Änderung), des Kapitels B. Änderungen der Qualität (B.z Andere Änderung der Qualität) oder des Kapitels C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance (C.I.z Andere Änderung in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance) zu finden.

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.

Änderungen und Zulassungserweiterungen können zur Vergabe von neuen Zulassungsnummern, Dosisstärkennummern oder Packungscodes führen (vgl. Kapitel 9).

5.1 Formale Anforderungen

Es gelten die Vorgaben gemäss Anhang 7 AMZV, Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM HMV4* und WL *Formale Anforderungen HMV4*.

5.2 Anforderungen an die zu erfüllenden Bedingungen und die einzureichende Dokumentation

5.2.1 Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA_{IN}

Für Typ IA/IA_{IN} Änderungen müssen die zutreffenden Bedingungen erfüllt sein und die zutreffende Dokumentation eingereicht werden. Die ZulassungsinhaberIn bestätigt durch das Ankreuzen der Kästchen im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*, dass die Bedingungen

erfüllt sind bzw. dass die Dokumentation eingereicht wurde. Falls eine oder mehrere der Bedingungen nicht erfüllt ist und die Änderung nicht spezifisch als Typ II gelistet ist, so ist eine Änderung Typ IB einzureichen.

Für Typ IA/IA_{IN} Änderungen muss das Implementierungsdatum im entsprechenden Feld im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* aufgeführt werden¹. Dieses Datum liegt in der Vergangenheit. Falls zwischen dem Implementierungsdatum und dem Datum der Einreichung der Änderung mehr als 12 Monate bei Typ IA bzw. mehr als 1 Monat bei Typ IA_{IN} liegen, so ist eine Änderung Typ IB einzureichen.

5.2.2 Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB

Für Typ IB Änderungen muss die zutreffende Dokumentation eingereicht werden. Die ZulassungsinhaberIn bestätigt durch das Ankreuzen der Kästchen im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*, dass die Dokumentation eingereicht wurde.

5.2.3 Änderungen des Typs II

Für Typ II Änderungen ist in der Regel keine einzureichende Dokumentation definiert, da der Umfang der Dokumentation je nach Art der Änderung unterschiedlich sein kann. Für einzelne Typ II Änderungen wurde die einzureichende Dokumentation definiert (z.B. wie bei B.I.e.1).

Die Gutheissung von bestimmten Typ II Änderungen, namentlich von Indikationserweiterungen (vgl. C.I.6 *Änderung der therapeutischen Indikation(en)*) und neuen Dosierungsempfehlungen (vgl. C.I.101 *Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung*) kann mit einer PSUR Pflicht verbunden sein.

5.2.4 Zulassungserweiterungen

Die neuen, in der Schweiz bisher nicht zugelassenen Aspekte der Zulassungserweiterungen sind gemäss Art. 3, 4 und 5 AMZV zu dokumentieren. Für die bekannten Aspekte kann auf die Dokumentation des bereits zugelassenen Arzneimittels abgestützt werden.

Wird für ein Arzneimittel eine Zulassungserweiterung beantragt, so ist nachzuweisen, dass die Erkenntnisse zur präklinischen und klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, die zur Zulassung des Arzneimittels geführt haben, auf die Zulassungserweiterung übertragbar sind.

Art und Umfang der notwendigen Nachweise sind abhängig von den physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes, der Dosisstärke, der Darreichungsform und dem Applikationsweg. Die von der ZulassungsinhaberIn gewählten Nachweise zur Übertragbarkeit sind in einer Stellungnahme als Teil des Nonclinical und Clinical Overviews wertend zusammenzufassen und wissenschaftlich zu begründen. Im Begleitschreiben soll kurz darauf hingewiesen werden, dass für bestimmte Aspekte auf frühere Daten zugegriffen und in welchen Abschnitten die Übertragbarkeit begründet wurde.

Die Gutheissung von Zulassungserweiterungen kann mit einer PSUR Pflicht verbunden sein.

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf das CTD-Format.

5.2.4.1 Änderung des Wirkstoffs 1a), 1b), 1c), 1e), 1f)

Anforderungen Qualität:

- Vollständige Dokumentation: Section 2.3 + Modul 3
- CEPs oder DMFs werden akzeptiert. In Section 3.2.S ist darauf Bezug zu nehmen.

Anforderungen Präklinik:

- Vollständige Dokumentation Präklinik: Section 2.4, 2.6 und Modul 4

Anforderungen Klinik:

- Die einzureichende Dokumentation ist abhängig von der Art der beantragten Änderung.

¹ Ausnahme: Kein Datum notwendig, wenn IA/IA_{IN} Teil eines Mehrfachgesuchs ist, das auch IB, II oder Zulassungserweiterungen beinhaltet.

5.2.4.2 Änderung des Wirkstoffs 1d)

Anforderungen Qualität:

- Vollständige Dokumentation: Section 2.3 + Modul 3
- CEPs oder DMFs werden akzeptiert. In Section 3.2.S ist darauf Bezug zu nehmen.
- Ggf. ist die Guideline *EMA/CHMP/BMWP/101695/2006 (comparability)* beizuziehen.

Anforderungen Präklinik:

- Vollständige Dokumentation Präklinik: Section 2.4, 2.6 und Modul 4

Anforderungen Klinik:

- Vollständige Dokumentation Klinik: Section 2.5, 2.7 und Modul 5

5.2.4.3 Änderung der Bioverfügbarkeit 2a)

Swissmedic empfiehlt, die formalen Anforderungen vorab in einem Presubmission Meeting zu klären.

5.2.4.4 Pharmakokinetische Änderung 2b)

(z.B. Änderung Freigabe-Rate)

Swissmedic empfiehlt, die formalen Anforderungen vorab in einem Presubmission Meeting zu klären.

5.2.4.5 Änderung oder Ergänzung der Dosisstärke 2c)

Anforderungen Qualität:

- Vollständige Section 3.2.P

Anforderungen Präklinik:

- Kritische sicherheitsrelevante Punkte sind in Section 2.4 aufzunehmen und eine Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die neue Dosisstärke ist, unter besonderer Berücksichtigung der Sicherheitsabstände, zu erstellen.

Anforderungen Klinik:

- Begründung für die neue Dosisstärke und Nachweis, dass diese angemessen ist und dass die klinischen Ergebnisse der bisherigen Dosisstärken auf die neue Dosisstärke übertragbar sind.
- Falls die neue Dosisstärke mit einer neuen Dosierungsempfehlung verbunden ist, siehe auch die Anforderungen an die Dokumentation zu C.I.101 *Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung*.

5.2.4.6 Änderung oder Ergänzung der Darreichungsform 2d)

Anforderungen Qualität:

- Vollständige Section 3.2.P

Anforderungen Präklinik:

- Experimentelle Studien zur Formulierung
- Für topische Arzneimittel ist zu berücksichtigen, dass die lokale Verträglichkeit (z.B. Augen- und Hautreizstudien, Abklärung des sensibilisierenden u. phototoxischen Potenzials), sowie die systemische Exposition experimentell mit dem zur Zulassung angemeldeten Arzneimittel geprüft sind. Liegen Anzeichen vor, dass die systemische Exposition mit der neuen Darreichungsform deutlich höher liegt, sind entsprechende tierexperimentelle Studien einzureichen.

Anforderungen Klinik:

- Begründung für die neue Darreichungsform und Nachweis, dass diese angemessen ist und dass die klinischen Ergebnisse der bisherigen Darreichungsform auf die neue Darreichungsform übertragbar sind
- Bioäquivalenzstudie zwischen der neuen und der bereits zugelassenen Darreichungsform (Section 5.3.1.2)
- Falls die neue Darreichungsform nicht mit der bereits zugelassenen Darreichungsform bioäquivalent ist, müssen vollständige pharmakokinetische Daten (Section 5.3.3.1) vorgelegt werden (ggf. einschliesslich Food-Effekt-Studie).

5.2.4.7 Änderung oder Ergänzung des Applikationsweges 2e)

Anforderungen Qualität:

- Ändern bei neuem Applikationsweg Teile der Qualitätsdokumentation so ist eine ergänzte Section 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex und tabellarischer Gegenüberstellung einzureichen.

Anforderungen Präklinik:

- Experimentelle Studien zum neuen Applikationsweg (neue Studien mit neuem Applikationsweg oder „Bridging-Studien“)
- Bei topischen Formen: experimentelle Studien mit dem zur Zulassung angemeldeten Arzneimittel (finale Formulierung) zur lokalen Verträglichkeit (z.B. Augen- und Hautreizstudien, Abklärung des sensibilisierenden und phototoxischen Potenzials)

Anforderungen Klinik:

- Begründung für den neuen Applikationsweg und Nachweis, dass dieser angemessen ist und dass die klinischen Ergebnisse des bisherigen Applikationsweges auf den neuen Applikationsweg übertragbar sind
- Studien zur Pharmakokinetik (Section 5.3.1 und 5.3.3), insbesondere Studien zur Bioverfügbarkeit (Section 5.3.1.1 und 5.3.1.2)
- Falls es sich um dieselbe Darreichungsform handelt (z.B. bisher s.c., neu i.m. oder umgekehrt, ohne Veränderung der Injektionslösung), kann ein pharmakokinetisches Bridging ausreichend sein.
- Geht der neue Applikationsweg mit einer neuen Darreichungsform einher (bzw. mit weiteren Änderungen wie z.B. neuer Dosierung, Retardierung, etc.), so sind Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit (Section 5.3.5) vorzulegen.

6 Prozess

6.1 Fristen

Es gelten die Bearbeitungszeiten gemäss Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche HMV4* mit der in Kapitel 1.1.7 beschriebenen Besonderheit, dass für alle in einem Mehrfachgesuch eingereichte Änderungen die Frist des Gesuchs mit der längsten Vorgabe gilt.

6.2 Eingangsbestätigung

Das Datum der Eingangsbestätigung gilt als Startpunkt für die Bearbeitung.

Für alle über das Swissmedic Portal erfolgreich eingegangenen Gesuche wird eine elektronische Eingangsbestätigung (*Acceptance of delivery*) generiert. Nicht-Portal-Nutzer erhalten eine Eingangsbestätigung für zu meldende geringfügige Änderungen der Typen IA, IA_{IN} und IB per Briefpost. Für Typ II Änderungen und Zulassungserweiterungen wird keine Eingangsbestätigung verschickt.

6.3 Nachträglich zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IA/IA_{IN}

Die ZulassungsinhaberIn kann die Meldung einer bereits umgesetzte Änderung als akzeptiert ansehen, wenn Swissmedic bis spätestens 30 KT nach bestätigtem Eingang der Meldung keine gegenteilige Nachricht verschickt oder die Gutheissung der Meldung bereits vorgängig im Swissmedic Portal ersichtlich ist. Datum und Entscheid sind über das Swissmedic Portal einsehbar. Im Falle einer Gutheissung wird für die Änderungen des Typs IA/IA_{IN} keine Verfügung verschickt.

Swissmedic verschickt spätestens 30 KT nach bestätigtem Eingang der Meldung eine Zwischenverfügung, falls die Meldung formal oder inhaltlich beanstandet werden muss. Innerhalb vorgegebener Frist muss die fehlende Dokumentation nachgereicht, resp. der korrekte Änderungstyp als neues Gesuch bzw. als neue Meldung eingereicht werden. Treffen korrekter Änderungstyp und/oder nachzureichende Dokumentation nicht fristgerecht ein, so verfügt Swissmedic einen Abweis. Die ZulassungsinhaberIn kann die nachgebesserte Änderungsmeldung als akzeptiert ansehen, wenn

Swissmedic bis spätestens 30 KT nach bestätigtem Eingang der nachgebesserten Meldung keine gegenteilige Nachricht verschickt oder die Gutheissung der Meldung bereits vorgängig im Swissmedic Portal ersichtlich ist. Im Falle eines Abweises wird eine entsprechende Verfügung verschickt und die Änderung muss rückgängig gemacht werden.

Müssen im Rahmen von Typ IA/IA_{IN} Änderungen Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex te überarbeitet werden, so werden diese von Swissmedic lediglich zur Kenntnis genommen und nicht mittels Verfügungsschreiben als genehmigt an die Zulassungsinhaberin retourniert. Diese ist dafür verantwortlich, immer die aktuellsten Texte zu publizieren.

6.4 Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen des Typs IB

Die Zulassungsinhaberin kann die Meldung als akzeptiert ansehen und die Änderung umsetzen, wenn Swissmedic bis spätestens 60 KT nach Erhalt einer gültigen Meldung und der vollständigen Unterlagen (d.h. nach erfolgreicher formaler Kontrolle²) keine gegenteilige Nachricht verschickt oder die Gutheissung der Meldung bereits vorgängig im Swissmedic Portal ersichtlich ist. Datum und Entscheid sind über das Swissmedic Portal einsehbar. Im Falle einer Gutheissung wird für die Änderungen des Typs IB keine Verfügung verschickt, es sei denn, mit der Gutheissung werden Auflagen verfügt (z.B. Nachreichen von Stabilitätsdaten) oder ein neuer Packungscode wird vergeben.

Eine Änderung in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance C.I.2 a) (Typ IB), mit welcher die Aufnahme einer neuen Indikation, eines neuen Applikationsweges, einer neuen Darreichungsform, einer neuen Dosisstärke oder einer neuen Dosierungsempfehlung des Referenzarzneimittels/Referenzpräparats in die Arzneimittelinformation eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels nach Artikel 12 HMG gemeldet wird, darf frühestens ein Tag nach Ablauf des für diese Indikation, Applikationsweg, Darreichungsform, Dosisstärke resp. Dosierungsempfehlung gewährten Unterlagenschutzes eingereicht werden.

Swissmedic verschickt spätestens 10 KT nach bestätigtem Eingang der Meldung eine Zwischenverfügung, falls die Meldung formal beanstandet werden muss. Innerhalb von 30 KT muss die fehlende Dokumentation nachgereicht, resp. der korrekte Änderungstyp als neues Gesuch eingereicht werden. Treffen korrekter Änderungstyp und/oder nachzureichende Dokumentation nicht innerhalb der geforderten Frist ein, so verfügt Swissmedic ein Nichteintreten.

Swissmedic verschickt spätestens 60 KT nach erfolgreicher formaler Kontrolle eine Zwischenverfügung, falls die Meldung inhaltlich beanstandet werden muss. Innerhalb von 30 KT nach Erhalt der Zwischenverfügung durch die Gesuchstellerin, muss die fehlende Dokumentation nachgereicht werden. Trifft die geforderte Dokumentation nicht innerhalb der geforderten Frist ein, so verfügt Swissmedic einen Abweis.

Die Zulassungsinhaberin kann die inhaltlich nachgebesserte Änderungsmeldung als akzeptiert ansehen, wenn Swissmedic bis spätestens 60 KT nach bestätigtem Eingang der nachgebesserten Meldung keine gegenteilige Nachricht verschickt oder die Gutheissung der Meldung bereits vorgängig im Swissmedic Portal ersichtlich ist. Im Falle eines Abweises wird eine entsprechende Verfügung verschickt.

Müssen im Rahmen von Typ IB Änderungen Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex te überarbeitet werden, so werden diese von Swissmedic lediglich zur Kenntnis genommen und nicht mittels Verfügungsschreiben als genehmigt an die Zulassungsinhaberin retourniert. Es liegt in der Verantwortung der Zulassungsinhaberin immer die aktuellsten Texte zu publizieren.

6.5 Änderungen des Typs II und Zulassungserweiterungen

Durchläuft ein Gesuch erfolgreich die formale Kontrolle, wird dies im Portal als Meilenstein *Formal control completed* angezeigt. Nicht-Portal-Nutzer können davon ausgehen, dass die formale Kontrolle

² Ist spätestens 10 KT nach bestätigtem Eingang der Meldung über das Swissmedic Portal ersichtlich. Nicht-Portal Nutzer können davon ausgehen, dass die formale Kontrolle erfolgreich war, wenn ihnen Swissmedic bis spätestens 10 KT nach Eingang keine Zwischenverfügung geschickt hat.

bestanden ist, wenn Swissmedic spätestens 30 KT nach Gesuchseingang (Datum Poststempel) keine gegenteilige Nachricht verschickt.

Änderungen des Typs II und Zulassungserweiterungen werden immer mit einem entsprechenden Verfügungsschreiben (Gutheissung, Abweis oder Teilabweis) abgeschlossen.

6.6 Handhabung Änderungen zu Plasma Master Files (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 europäischen Guideline unter Punkt „B.V.a.1 PMF / VAMF“ bzw. „D. PMF / VAMF“ (*Guidelines 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*).

Die Einreichung eines Annual Update des PMF gilt als Erfüllung einer Zulassungsaufgabe und ist kein Änderungsgesuch. Annual Updates von PMF können mit Änderungen des PMF als Mehrfachgesuch zusammen eingereicht werden (vgl. Kapitel X. Änderungen zu PMF im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*).

6.7 Umsetzung von Änderungen und Zulassungserweiterungen

Vor der Meldung (Änderungen der Typen IA und IA_{IN}), nach Ablauf der Stillhaltefrist ohne Einwände von Swissmedic (Änderungen des Typs IB) bzw. nach Gutheissung (Änderungen des Typs II und Zulassungserweiterungen) gilt die Änderung des Arzneimittels als genehmigt. Gemäss Heilmittelgesetz ist ab diesem Zeitpunkt grundsätzlich nur noch das geänderte Arzneimittel verkehrsfähig. Swissmedic gewährt für Änderungen und Zulassungserweiterungen eine Übergangsfrist zur Umsetzung:

- Arzneimittel, die durch die Zulassungsinhaberin zum Zeitpunkt der Gutheissung der Änderung bereits an den Gross- oder Detailhandel ausgeliefert wurden, dürfen in der ausgelieferten Form abverkauft werden.
- Für alle anderen Produkte muss die Umsetzung mit der Produktion der nächsten Charge resp. dem nächsten Neudruck der Packungselemente erfolgen spätestens aber innert eines Jahres nach Gutheissung. Davon ausgenommen ist bereits für den Markt freigegebene Ware.
- Ausgenommen von dieser Praxis sind sicherheitsrelevante Änderungen, bei welchen Swissmedic wie bisher im Regelfall eine sofortige Umsetzung verfügen wird.

Die Zulassungsinhaberin ist dafür verantwortlich, dass immer die aktuellsten Arzneimittelinformationstexte in den geforderten Sprachen publiziert sind.

7 Unterlagenschutz

Es gelten die Vorgaben gemäss Wegleitung *Unterlagenschutz HMV4*.

8 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

9 Vergabe neuer Zulassungs- und Dosisstärkennummern und Packungscodes

9.1 Vergabe einer neuen Zulassungsnummer

Bei folgenden Zulassungserweiterungen resp. Änderungen wird eine **neue Zulassungsnummer** vergeben:

Charakteristika	Beispiele (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	Bemerkungen
Z1. Neue oder zusätzliche Darreichungsform	Lösung – Tabletten – Salbe	-
Z2. Neue Zusammensetzung:	Wechsel von bovinem zu humanem Albumin.	Ausnahme: Gilt nicht für Annual Update von saisonalen Grippe-Impfstoffen (vgl. D2.).
Z2.1 Änderung Wirkstoff, Salz, Ester		Ausnahme: Gilt nicht für geringfügige chemische Veränderung des Wirkstoffmoleküls (z.B. Wechsel von Mono- zu Dihydrat), wo nach Absprache mit den Fachabteilungen QA und CA keine Bioäquivalenz zu zeigen ist (vgl. auch P11.).
Z2.2 Neue Formulierung mit dem Ziel die Pharmakokinetik zu verändern	Veränderte Freisetzung: Slow Release, Extended Release, etc.	
Z2.3 Gleiches Arzneimittel mit/ohne Zucker	Hustenpräparate	
Z2.4 Gleiches Arzneimittel mit/ohne Konservierungsmittel	Augentropfen, Nasentropfen, Anästhetika	
Z3. Neue Indikation / <u>neues Anwendungsgebiet</u> – aber gleicher Wirkstoff <u>und</u> neue Bezeichnung des Arzneimittels	Parkinson vs. Restless Legs-Syndrom Erektile Dysfunktion vs. pulmonale arterielle Hypertonie	Im Gegensatz dazu steht die Indikationserweiterung.
Z4. Neuer Applikationsweg	Parenteral - oral	Ausnahme: Erweiterung Applikationsweg: i.v. und zusätzlich i.m. und/oder s.c. In diesen Fällen ist keine Änderung der ZL-Nummer, Dosisstärkennummer (ehemals Sequenz) oder des Packungscodes vorgesehen. Auch bei gleicher Darreichungsform (siehe Standard Terms EMA 4.1.)
Z5. Neuer Primärbehälter bei Parenteralia oder evtl. neues Verabreichungssystem. Beurteilung gemäss den Standard Terms EMA 4.1., z.B. neues Applikationssystem	Biotechnologika/Biologika im mg und µg-Bereich, z.B. Wachstumsfaktoren, Interleukine, Interferon Kontrastmittel in Fertigspritzen, Ampullen etc. Immunglobuline, Insuline, Impfstoffe etc.: bisher in Durchstechflasche, neu zusätzlich als Fertigspritze	Grund: unterschiedliche Adsorption der Wirkstoffe an die Oberfläche des Primärpackmittels, Rückverfolgbarkeit ³ muss gewährleistet sein. AE Verabreichungssystem nur, falls für Anwender relevant Neue Darreichungsform Keine neue ZL-Nr. bei Änderung der Form des Primärbehälters.

³ Die Rückverfolgbarkeit bei der ZulassungsinhaberIn ist nicht identisch mit der Rückverfolgbarkeit bei Swissmedic (Swissmedic erhält ein Signal und muss sagen können, welches Arzneimittel je davon betroffen war)

Charakteristika	Beispiele (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	Bemerkungen
Z6. Zusätzlicher Primärbehälter mit Dosierhilfe bei halbfesten Formen	Tube und neu zusätzlich Druckdispenser	Falls auf die erste Primärverpackung innerhalb von 6 Monaten verzichtet wird, kann dieselbe Zulassungsnummer beibehalten werden. Notwendigkeit der Vergabe einer neuen Dosisstärkenummer mit neuem Packungscode. Zusätzlich muss ein Hinweis zur Änderung auf der Faltschachtel gemacht werden.
Z7. Zusätzliches Verabreichungssystem (Inhalator) bei Inhalanda	Neues Medical Device mit zusätzlichen „eFeatures“ zur Inhalation des zugelassenen Arzneimittels, wenn Kombi-Packungen mit Arzneimittel und Medical Device zugelassen werden sollen	Gemäss Usus, dass bei für den Anwender relevanten Anwendungsunterschieden eine neue ZL-Nr. vergeben wird (analog Z5/Z6)
Z8. Zusätzlicher Primärbehälter bei Augenpräparaten	Augentropfen in Mehrdosenbehälter und neu Augentropfen in Einzeldosenbehälter	Falls auf die erste Primärverpackung innerhalb von 6 Monaten verzichtet wird, kann dieselbe Zulassungsnummer beibehalten werden. Notwendigkeit der Vergabe einer neuen Dosisstärkenummer mit neuem Packungscode. Zusätzlich muss ein Hinweis zur Änderung auf der Faltschachtel gemacht werden.
Z9. Zusätzliches Arzneimittel mit neuem Applikationsweg zur Selbstanwendung durch Patienten	Parenterale Darreichungsform mit neuem Applikationsweg (z.B. s.c. statt i.v.), welche neu vom Patienten selber appliziert wird (statt wie bisher von Medizinalpersonen)	Patienteninformation erforderlich
Z10. Zusätzlicher COVID-19-Impfstoff mit geändertem Wirkstoff bezüglich neuer SARS-CoV-2 Varianten, einschließlich Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen		

9.2 Vergabe einer neuen Dosisstärkenummer

Bei folgenden Zulassungserweiterungen resp. Änderungen wird eine **neue Dosisstärkenummer** vergeben. Dies zieht immer auch eine Anpassung des Packungscodes nach sich:

Charakteristika	Beispiele (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	Bemerkungen
D1. Neue Dosisstärke bei festen und halbfesten Formen	Tabletten 5 mg und neu bzw. zusätzlich 10 mg Crème, z.B. 2% und neu 1%	
D2. Neue Zusammensetzung saisonale Grippe-Impfstoffe	Annual update: jährliche Anpassung der Virenstämme aufgrund der Empfehlungen der WHO	
D3. Lösungen		
D3.1 Neue Konzentration		
D3.2 Neue Packungsgrösse bzw. Dosisstärke bei Injektionslösungen als Einzeldosis (d.h. gleiche Konzentration aber unterschiedliche Volumina und die Gesamtdosis wird als Einzeldosis verabreicht)		Präzisierung der Konzentration bei Mehrdosenbehältnissen = „nur“ neuer Packungscode
D3.3 Neue Menge Wirkstoff in Trockensubstanz oder Lyophilisat zum Auflösen		Entspricht auch D3.1 <i>Neue Konzentration</i>
D4. Neues bzw. zusätzliches Aroma		
D5. Neuer bzw. zusätzlicher Farbstoff		
D6. Lyophilisat mit / ohne Lösungsmittel		
D7. Mit / ohne Parfum		Parfum wird unter „Aromatica“ deklariert. Bezüglich Deklarationspflicht somit mit Aromastoffen zu vergleichen (nicht mit Konservierungsmitteln).

9.3 Vergabe eines neuen Packungscodes

Charakteristika	Beispiele (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	Bemerkungen
P1. Neue Bezeichnung des Arzneimittels durch neue oder gleichbleibende Zulassungsinhaberin	Bei neuer Zulassungsinhaberin: DCI-Firma A ⇒ DCI-Firma B Bei gleicher Zulassungsinhaberin: DCI-Fantasiefirma A ⇒ DCI-Fantasiefirma B	Ausnahme: Bei Streichung des Zusatzes «Neue Formel», «neue Formulierung» etc., welcher wegen Umformulierung betreffend Wirkstoffe für eine Zeitspanne von mindestens 5 Jahren ergänzt wurde, wird kein neuer Packungscode vergeben.

Charakteristika	Beispiele (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	Bemerkungen
P2. Primärbehälter		
P2.1 Ersatz oder zusätzlicher neuer Primärbehälter (für feste, halbfeste und flüssige Formen)	Dose ⇒ Blister Alu Tube ⇒ Kunststoff Tube	
P2.2 Neues Primärpackmittel, altes bleibt bestehen (für feste Formen)	Blister ⇒ Kunststoffbehälter	Gilt bis auf weiteres für halbfeste Formen: siehe Z6.
P2.3 Zusätzliche oder neue Ampullengrösse bei gleichbleibender Menge Trockensubstanz	z.B. 40mg in 25ml Ampulle, neu oder zusätzlich 40mg in 50ml Ampulle	Fall 1: Die neue Ampullengrösse ersetzt die bestehende Ampulle -> neuer Packungscode Fall 2: Die neue Ampullengrösse wird zusätzlich zugelassen -> zusätzlicher Packungscode und Ergänzung auf der Faltschachtel und in der Fachinformation (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in 25 ml Ampullen). Es ist kein zusätzliches Gesuch Änderung Packungsgrösse nötig, wenn eine Änderung Primärbehälter eingereicht wurde.
P3. Neue Packungsgrösse bei festen und halbfesten Formen	30 Tabletten ⇒ 100 Tabletten 30g Salbe ⇒ 100g Salbe	
P4. Lösungen		
P4.1 Neues Volumen (identische Konzentration) bei Mehrdosenbehältnissen		Blutprodukte und z.B. Metoject (0.15 bis 0.6 ml) siehe auch neue Dosisstärkenummer = neue Packungsgrösse bzw. Dosisstärke
P4.2 Neue Primärbehälter bei Grundinfusionslösungen		Gilt bis auf weiteres; nur für Infusionen mit z.B. Glucose, NaCl, Bicarbonat, Glucosalin etc. Achtung: neue Dosisstärkenummer für neue Dosisstärke / Konzentrationen vs. verschiedene Primärpackmittel (Beutel, Flasche, etc.)
P5. Wechsel von einer Exportzulassung zu einer Hauptzulassung		
P6. Änderung Medical Device	Neuer Fertigspritzenschutz (z.B. neuer Nadelschutz oder neue, feinere Nadel)	Die Änderung hat substantiellen Einfluss auf die Abgabe, Verabreichung, Sicherheit oder Haltbarkeit des Fertigproduktes
P7. Neue Hilfsstoffe bzw. Änderung in der Hilfsstoffzusammensetzung bzw. Menge der einzelnen Hilfsstoffe		Ausnahmen: Bei folgenden geringfügigen Änderungen in der Hilfsstoffzusammensetzung werden

Charakteristika	Beispiele (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	Bemerkungen
		keine neuen Packungscodes vergeben: <ul style="list-style-type: none"> - 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)
P8. Änderung Abgabekategorie		
P9. Deklarationspflichtige Änderung der Spezifikation einer pflanzlichen Zubereitung	Änderung des Droge-Extrakt-Verhältnisses (DEV)	
P10. Änderung am Inhalt der Packung	Streichung des Lösungsmittel- oder Verdünnungsbehälters	
P11. Umklassierung von Wirkstoff zu Hilfsstoff oder Streichung von Wirkstoff (ZE 4. Andere Zulassungserweiterung)		