

Liste der Änderungen bei Humanarzneimitteln nach den Artikeln 21–24 VAM

Stand am 1. Februar 2026

## Inhaltsverzeichnis

### Liste 1

1.1	<b>E</b> A. Regulatorische Änderungen.....	2
1.2	<b>Q</b> B. Änderungen der Qualität.....	9
1.2.1	<b>Q</b> B.I. Wirkstoff .....	9
1.2.2	<b>Q</b> B.II. Fertigprodukt .....	32
1.2.3	<b>Q</b> B.III. CEP/TSE/Monographien .....	65
1.2.4	<b>Q</b> B.IV. Medizinprodukte <b>Kombinationsprodukte (Medizinproduktkomponenten)</b> .....	70
1.3	C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance .....	75
1.4	X. Änderungen zu PMF .....	81
1.5	Y. Diverse Änderungen zu Komplementärarzneimitteln und Arzneimitteln nach Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG .....	82
1.6	Z. Zulassungserweiterungen.....	83

## Liste

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

- **E**. Regulatorische Änderungen des Typs IA, IA<sub>IN</sub>, ~~und~~ IB **und II**
- **Q**. Änderungen der Qualität des Typs IA, IA<sub>IN</sub>, IB und II
- C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance des Typs IA<sub>IN</sub>, IB und II
- X. Änderungen zu PMF des Typs IA, IA<sub>IN</sub>, IB und II
- Y. Diverse Änderungen zu Komplementärarzneimitteln und Arzneimitteln nach Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG des Typs **I**B
- Z. Zulassungserweiterungen

1.1 **E. Regulatorische Änderungen**

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

<b>E.21 b) Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		<b>2</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Nicht zutreffend für die Schweiz.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			

<b>E.32 Änderung des Namens des Wirkstoffs, oder des Hilfsstoffs, der Medizinproduktkomponente, oder der Verpackungskomponente</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Der Wirkstoff, oder der Hilfsstoff, die Medizinproduktkomponente oder die Verpackungskomponente bleibt unverändert.			
2. Nicht zutreffend für die Schweiz.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Für Wirkstoffe und Hilfsstoffe: Nachweis der Aufnahme in ATC/DDD-Index der WHO oder Kopie der INN-Liste; ggf. Nachweis der Konformität der Änderung mit der Ph. Eur. in Arzneibuch; bei Phytoarzneimitteln eine Erklärung, dass der Name der EMA-Leitlinie zur Qualität (traditioneller) pflanzlicher Arzneimittel sowie der EMA-Leitlinie für die Angabe pflanzlicher Stoffe und pflanzlicher Zubereitungen in (traditionellen) pflanzlichen Arzneimitteln entspricht. Für Medizinproduktkomponente: revidiertes CE-Zertifikat und/oder «Declaration of Conformity», sofern vorhanden.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation inkl. Formular Volldeklaration HMV4 mit entsprechend geänderten Namen (sofern zutreffend).			

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

<b>E.43 Änderung des ATC-Codes</b> <del>Änderung des Namens und/oder der Adresse eines DMF-Inhabers, eines Herstellungsstandorts (ggf. auch der Standorte der Qualitätskontrolle) des Wirkstoffs, eines bei der Herstellung des Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts, wenn die genehmigte Dokumentation kein Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea (CEP) enthält, oder einer Herstellerin eines neuen Hilfsstoffs (sofern in der Zulassungsdokumentation genannt)</del>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	1	1, 2, 3	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. <del>Der Herstellungsstandort und alle Herstellungsschritte bleiben unverändert.</del> <b>Änderung nach Zuteilung oder Änderung des ATC-Codes durch die WHO</b>			
<b>Dokumentation</b>			
1. <del>Ein offizielles Dokument, aus dem der neue Name und/oder die neue Adresse hervorgehen.</del> <b>Nachweis der Aufnahme in ATC/DDD-Index oder Kopie der ATC-Liste</b>			
2. <del>Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars Herstellerangaben HMV4, falls zutreffend.</del> <b>Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte</b>			
3. <del>Bei einer Änderung des Namens des DMF-Inhabers einen aktualisierten Letter of Access.</del>			

  

<b>E.54 Änderung des Namens und/oder der Adresse einer Zulassungsinhaberin, eines DMF / ASMF Inhabers, eines Standorts für die Lagerung der Master Cell Bank und/oder Working Cell Bank, eines Herstellungsstandorts für einen Wirkstoff, ein Zwischenprodukt oder ein Fertigprodukt, eines Primär- und/oder Sekundärverpackungsortes, einer Herstellerin, die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist, eines Standorts für die Qualitätskontrolle und/oder Lieferanten einer Verpackungskomponente, einer Medizinproduktkomponente, eines Ausgangsstoffs, Reagens und/oder Hilfsstoffs (sofern in der Zulassungsdokumentation erwähnt) des Fertigprodukts (einschliesslich der Chargenfreigabe- und Qualitätskontrollstandorte)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <del>Zu den Tätigkeiten, für die die Herstellerin verantwortlich ist, zählen auch Chargenfreigaben.</del> <b>Nicht zutreffend für die Schweiz, siehe E.110</b>	4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) <del>Chargenfreigaben zählen nicht zu den Tätigkeiten, für die die Herstellerin verantwortlich ist.</del> <b>Die Änderung des Namens und/oder der Adresse betreffen eine Herstellerin, deren Tätigkeiten die Chargenfreigaben eines Fertigprodukts einschliesst</b>	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

c) Die Änderung des Namens und/oder der Adresse einer Herstellerin, deren Tätigkeiten weder die Chargenfreigaben eines Fertigprodukts noch eine Zulassungsinhaberin einschliesst	1	1, 2, 3	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Der Herstellungsstandort und alle Herstellungsschritte bleiben unverändert.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Eine Kopie der geänderten Betriebsbewilligung (sofern vorhanden) oder ein offizielles Dokument, aus dem der neue Name und/oder die neue Adresse hervorgehen.			
2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben HMV4</i> und ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			
3. Bei Änderung des Namens eines DMF / ASMF Inhabers: aktualisierter «Letter of Access»			

<b>A.6 Änderung des ATC-Codes</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	1	1, 2	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Änderung nach Zuteilung oder Änderung des ATC-Codes durch die WHO.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Nachweis der Aufnahme in ATC/DDD-Index oder Kopie der ATC-Code-Liste.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			

<b>E.75</b> Streichung von Standorten für die Herstellung eines Wirkstoffs, eines Zwischenprodukts oder eines Fertigprodukts, für die Lagerung der Master Cell Bank und/oder Working Cell Bank, für die Primär- und/oder Sekundärverpackung, für die Qualitätskontrolle, für die Chargenfreigabe und/oder von Standorten von Lieferanten/Herstellern einer Verpackungskomponente, einer Medizinproduktkomponente, eines Ausgangsstoffs, Reagens und/oder Hilfsstoffs (sofern in der Zulassungsdokumentation erwähnt)	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	1, 2	1, 2	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Mindestens ein bereits zugelassener Standort bleibt übrig, der die gleichen Aufgaben wie der von der Streichung betroffene Standort wahrnimmt.			
2. Die Streichung ist nicht auf kritische Mängel bei der Herstellung zurückzuführen.			
<b>Dokumentation</b>			
1. <del>Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Standorte.</del>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben HMV4</i> , falls zutreffend.			

<b>A.8 Änderung des Datums für das Audit zur Prüfung der Übereinstimmung des Wirkstoffherstellers mit den GMP Vorgaben</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		<b>4</b>	<b>IA</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. <del>Schriftliche Bestätigung des Fertigproduktherstellers, dass die Einhaltung der Grundsätze und Leitlinien einer guten Herstellungspraxis beim Wirkstoffhersteller geprüft wurde.</del>			

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

<b>E.101 Anpassung eines Co-Marketing-Arzneimittels an sein Basispräparat (wie etwa bei einer Änderung der Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte oder einer Änderung der Qualität)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Mit Änderung des Packungscodes</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>b) Ohne Änderung des Packungscodes</b>	<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Bei einer Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten: Die geänderten resp. neuen Textpassagen zum Basispräparat werden unverändert übernommen.			
2. Bei einer Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten: Die Arzneimittelinformationstexte (Fach- und/oder Patienteninformation) und deren heilmittelrechtlich geforderten Übersetzungen werden auf der Publikationsplattform hochgeladen und freigegeben (Ausnahme: Exportzulassung).			
3. Die Änderung führte beim Basispräparat zu einer Änderung des Packungscodes.			
4. Basierend auf der Pflicht der Zulassungsinhaberin des Basispräparates, die zu übernehmende Änderung der Zulassungsinhaberin des Co-Marketing-Arzneimittels zu melden, reicht Letztere innerhalb von 30 Tagen nach Gutheissung beim Basispräparat die entsprechende Änderung ein.			
5. Die Änderung des Co-Marketing-Arzneimittels wird zeitgleich mit derjenigen des Basispräparates implementiert.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Bei einer Änderung der Arzneimittelinformation soll die letztgenehmigte Version der Fach- und/oder Patienteninformation des Basispräparates, mit Korrekturen der Bezeichnung des Arzneimittels, der Zulassungsnummer und der Zulassungsinhaberin, oder die Arzneimittelinformationen des Co-Marketing-Arzneimittels, mit den letztgenehmigten Änderungen beim Basispräparat im Korrekturmodus, eingereicht werden.			

2. Falls zutreffend aktualisierte betroffene Formulare (z. B.: Formular <i>Volldeklaration-HMV4</i> , <i>Herstellerangaben-HMV4</i> ).
3. Die Kopie des Swissmedic-Genehmigungsschreibens für das Basispräparat ist einzureichen oder alternativ bei einer meldepflichtigen Änderung (Typen IA, IA <sub>IN</sub> und IB) des Basispräparats kann eine Kopie des Swissmedic Portal Eintrages über den Abschluss der Einreichung oder die Rechnung eingereicht werden.

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

<b>E.103 Verzicht auf eine Packungsgrösse</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Dosisstärke bleibt bestehen und die Dosierungsempfehlung ist weiterhin umsetzbar.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			

<b>E.104 Umwandlung einer Haupt- in eine Exportzulassung</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Überarbeitete Arzneimittelinformation (neu: Basisinformation).			

<b>E.105 Umwandlung einer Export- in eine Hauptzulassung</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			

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

<b>E.107 Umwandlung der Zulassung von eigenständiger Zulassung (Basispräparat) zu Co-Marketing-Arzneimittel</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Es werden keine neuen wissenschaftlichen Daten vorgelegt.			
2. Gesuch E.106 wird gleichzeitig (d.h. innerhalb einer Woche) eingereicht.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Modul 1, analog Neueinreichung Co-Marketing-Arzneimittel.			

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

<b>E.109 Umsetzung der neuen Anforderungen gemäss revidierter AMZV</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
Anpassung der Arzneimittelinformation / Packmittel, inkl. Volldeklaration, Warnhinweise gemäss Anhang 3a AMZV		<b>1, 2</b>	<b>II</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex-te.			
2. Formular <i>Volldeklaration <del>HMV4</del></i>			

E.110 Änderung des Namens und/oder Adresse einer Zulassungsinhaberin <sup>12</sup>	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
	1, 2	1	IA <sub>IN</sub>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Zulassungsinhaberin muss dieselbe juristische Person sein.			
2. E.110 wird nach Genehmigung der gleichzeitig beantragten Änderung von Namen/Domizil der Betriebsbewilligung umgesetzt.			
<b>Dokumentation</b>			
1. I-301.AA.05-A02 Gesuch Betriebsbewilligung – Basisformular Arzneimittel, I-301.AA.05-A03 Gesuch Betriebsbewilligung – Zusatzblatt Arzneimittel (pro Standort ist ein Formular einzureichen) und I.301.AA.05-A04 Gesuch für Betriebsbewilligung – Zusatzblatt Namens- und Domiziländerung Arzneimittel (als Teil des Änderungsgesuchs für die Betriebsbewilligung).			

<sup>21</sup> Diese Änderung kann **nicht** Teil eines Mehrfachgesuchs sein. Mit dem Gesuch um Änderung der Betriebsbewilligung infolge geändertem Name/Domizil der Betriebsbewilligungsinhaberin löst die Swissmedic E.110 aus (vgl. auch Wegleitung *Änderung Name oder Domizil Zulassungsinhaberin*).



1.2 **Q.** Änderungen der Qualität1.2.1 **Q.I.** Wirkstoff**Q.I.a)** Herstellung

<b>Q.I.a.1</b> Änderung des <b>Herstellungsstandorts</b> <del>Herstellers</del> eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, <del>Reagens</del> oder Zwischenprodukts, oder Änderung des <b>Herstellungsstandorts</b> <del>Herstellers</del> (ggf. auch der Standorte der Qualitätskontrolle) eines Wirkstoffs, dessen genehmigte Dokumentation kein Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea (CEP) enthält	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
<b>Herstellungsstandort eines Wirkstoffs oder Ausgangsstoffs oder Zwischenprodukts</b>			
a) <del>Der beantragte Hersteller gehört zum gleichen pharmazeutischen Konzern wie der derzeit zugelassene Hersteller</del> <b>Hinzufügung oder Austausch eines Herstellungsstandorts eines Wirkstoffs oder Zwischenprodukts</b>	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
b) <del>Einführung eines Herstellers des Wirkstoffs, für den es ein DMF gibt</del>			II
b) <del>Der beantragte Hersteller</del> <b>Hinzufügung oder Austausch eines Herstellungsstandorts eines Wirkstoffs oder Zwischenprodukts, der umfangreiche Anpassungen des Wirkstoffteils in der Zulassungsdokumentation erfordert, z. B. verwendet der vorgeschlagene Hersteller einen erheblich andersartigen Syntheseweg oder verfügt über deutlich andere Herstellungsbedingungen, die wichtige Qualitätsmerkmale des Wirkstoffs verändern könnten, wie z. B. das qualitative und/oder quantitative Verunreinigungsprofil, das einer Qualifizierung bedarf, oder physikalisch-chemische Eigenschaften mit Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit</b>			II
c) <del>Neuer Hersteller von Material, für das eine Bewertung der Virussicherheit und/oder des TSE-Risikos erforderlich ist</del> <b>Hinzufügung oder Austausch eines Herstellungsstandorts eines Ausgangsstoffs, der in der Herstellung eines Wirkstoffs verwendet wird oder eines Reagens, das in der Zulassungsdokumentation erwähnt werden muss</b>	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	II- <b>IA</b>
d) <del>Die Änderung betrifft</del> <b>Hinzufügung oder Austausch eines Herstellungsstandorts</b> – eines biologischen Wirkstoffs oder - eines <b>biologischen</b> Ausgangsstoffs, eines Reagens, eines Rohmaterials oder eines Zwischenprodukts, <del>der oder das bei der Herstellung eines biologischen oder immunologischen Fertigprodukts</del> <b>Wirkstoffs verwendet wird</b> <del>Verwendung findet, und</del>			II

erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnte oder - von Material, für das eine Bewertung der Virussicherheit und/oder des TSE-Risikos erforderlich ist			
e) <del>Änderungen des Standorts für die Qualitätskontrolle des Wirkstoffs: Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem die Chargenkontrolle oder die Prüfung stattfindet</del> Hinzufügung oder Austausch eines neuen Lieferanten eines pflanzlichen Ausgangsstoffs oder eines neuen Herstellungsstandorts eines pflanzlichen Wirkstoffs, welcher den pflanzlichen Ausgangsstoff auf dieselbe oder eine andere Art gewinnt (d.h. aus Anbau oder aus Wildsammlung)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IA IB
f) Hinzufügung eines Herstellungsstandorts des Wirkstoffs, für den es ein DMF/ASMF gibt Einführung eines neuen Herstellers des Wirkstoffs, für den es kein DMF gibt und der umfangreiche Anpassungen des Wirkstoffteils in der Dokumentation erfordert			II
g) Hinzufügung oder Austausch eines alternativen Herstellungsstandorts verantwortlich für die zur Sterilisation des Wirkstoffs nach einer Methode des Europäischen Arzneibuchs		1, 2, 4, 9	IB
h) <del>Einführung</del> Hinzufügung oder Austausch eines neuen Herstellungsstandorts verantwortlich für die Mikronisierung des Wirkstoffs	2, 4	1, 4, 5	IA
<b>Qualitätskontrolle für den Wirkstoff oder den Ausgangsstoff oder das Zwischenprodukt</b>			
i) <del>Änderungen des Standorts für die Qualitätskontrolle bei einem biologischen Wirkstoff: Hinzufügung oder Austausch eines Standorts für die Chargenkontrolle/-prüfung des</del> Wirkstoffs oder Ausgangsstoffs bzw. Zwischenprodukts, das bei der Herstellung eines biologischen Wirkstoffs verwendet wird, u.a. unter Anwendung eines biologischen, immunologischen oder immunochemischen analytischen Verfahrens Methode stattfindet		1, 9, 10	II-IB
j) Hinzufügung oder Austausch eines Standorts für die Chargenkontrolle/-prüfung - des Wirkstoffs oder - des Zwischenprodukts eines Wirkstoffs oder - des Ausgangsstoffs eines biologischen Wirkstoffs, der physikochemische und/oder mikrobiologische analytische Verfahren durchführt	5, 6	1	IA
<b>Sonstiges</b>			

<b>k) Neuer Hinzufügung oder Austausch eines Standorts für die zur Lagerung der Master Cell Bank und/oder Working Cell Bank</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>IB IA</b>
<b>Bedingungen</b>			
<p>1. Bei Ausgangsstoffen und Reagenzien sind die Spezifikationen (einschliesslich Inprozesskontrollen, Analysemethoden für alle Materialien) mit den bereits genehmigten identisch. Bei Zwischenprodukten und Wirkstoffen sind die Spezifikationen (einschliesslich Inprozesskontrollen, Analysemethoden für alle Materialien), der Herstellungsprozess (einschliesslich Chargengrösse) und der detaillierte Syntheseweg mit den bereits genehmigten identisch.</p> <p>Bei Ausgangsstoffen sind die Spezifikationen und analytischen Verfahren mit den bereits genehmigten identisch. Bei Zwischenprodukten und Wirkstoffen sind die Spezifikationen (einschliesslich Inprozesskontrollen, analytische Verfahren), der Herstellungsprozess (einschliesslich Chargengrösse) und der detaillierte Syntheseweg mit den bereits genehmigten identisch.</p> <p>Bei pflanzlichen Wirkstoffen sind der geographische Ursprung, die Herstellung des pflanzlichen Ausgangsstoffs/ pflanzlichen Wirkstoffs und der Herstellungsprozess des pflanzlichen Wirkstoffs mit den bereits genehmigten identisch.</p>			
2. Der Wirkstoff ist weder ein biologischer oder immunologischer Stoff noch steril.			
3. Wird im Herstellungsprozess Material menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, bezieht der Hersteller dieses nicht von einem neuen Lieferanten, bei dem die Virussicherheit oder die Einhaltung der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ zu überprüfen ist.			
4. Die Partikelgrössenspezifikation des Wirkstoffs und die entsprechende Analyse- und das entsprechende analytische Verfahren bleiben identisch.			
5. Der Methodentransfer vom alten auf den neuen Standort wurde erfolgreich abgeschlossen.			
6. Das analytische Verfahren ist kein biologisches/immunologisches/immunochemisches Verfahren.			
7. Für die Master Cell Bank und/oder Working Cell Bank sind die Lagerungsbedingungen identisch mit den bereits genehmigten.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben-HMV4</i> , falls zutreffend.			
<p>2. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF-Inhabers, dass der Syntheseweg (oder bei Phytoarzneimitteln sofern zutreffend die Herstellmethode und die Verarbeitung der pflanzlichen Droge), die Qualitätskontrollverfahren und die Spezifikationen des Wirkstoffs bzw. des Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts, der oder das im Herstellungsprozess des Wirkstoffs verwendet wird, mit den bereits genehmigten Verfahren und Spezifikationen identisch sind.</p> <p>Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin (und ggf. des DMF/ASMF-Inhabers), dass der Ausgangsstoff (Spezifikationen und analytische Verfahren) und dass der Syntheseweg, die Qualitätskontrollverfahren und die Spezifikationen des Wirkstoffs und des Zwischenprodukts, das im Herstellungsprozess des Wirkstoffs verwendet wird, mit den bereits genehmigten identisch sind.</p> <p>Bei pflanzlichen Wirkstoffen: Eine Erklärung, dass der geographische Ursprung, die Herstellung des pflanzlichen Ausgangsstoffs/pflanzlichen Wirkstoffs und der Herstellungsprozess des pflanzlichen Wirkstoffs mit den bereits genehmigten identisch sind.</p>			
3. Entweder ein TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea für jedes Material neuen Ursprungs, oder ggf. Belege dafür, dass der spezifische Ursprung des TSE-Risikomaterials der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform			

Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ entspricht. Folgende Angaben sind erforderlich: Name des Herstellers, Spezies und Gewebe, aus welchen das Material gewonnen wird, Ursprungsland der Spendertiere, Verwendung des Stoffs und bisherige Akzeptanz. Zudem ein aktualisiertes Formular Stoffe tierischen und humanen Ursprungs. und ein aktualisiertes Formular Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4.	
4.	Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmassstab) oder 3 Chargen (sofern nicht anderweitig begründet) für biologische Produkte des Wirkstoffs oder Ausgangsstoffs jeweils vom bisher genehmigten und vom beantragten Hersteller oder Standort.
5.	<del>Gegenüberstellung des bisher genehmigten und des beantragten Herstellers.</del> Ausgefülltes und unterschriebenes Formular Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller, falls zutreffend.
6.	<del>Ausgefülltes und unterschriebenes Formular Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller HMV4, falls zutreffend.</del> Ggf. eine Zusage des Wirkstoffherstellers, die Zulassungsinhaberin über alle Änderungen des Herstellungsprozesses, der Spezifikationen und der analytischen Verfahren des Wirkstoffs zu informieren.
7.	Ggf. eine Zusage des Wirkstoffherstellers, die Zulassungsinhaberin über alle Änderungen des Herstellungsprozesses, der Spezifikationen und der Prüfmethode des Wirkstoff zu informieren. Bei pflanzlichen Ausgangsstoffen: Eine detaillierte Gegenüberstellung der Spezifikationen und der kritischen Qualitätsattribute des pflanzlichen Ausgangsstoffs. Bei pflanzlichen Wirkstoffen: Eine detaillierte Gegenüberstellung der Spezifikationen und der kritischen Qualitätsattribute (z.B. bei Extrakten: Verweis auf den pflanzlichen Ausgangsstoff (inkl. wissenschaftlicher binominaler Bezeichnung und Pflanzenteil), physikalische Beschaffenheit, Extraktionsmittel (Art und Konzentration), Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) und Herstellungsprozess (inklusive einer schrittweisen Gegenüberstellung aller Herstellungsschritte in Tabellenform)).
8.	<del>Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität des Standorts, falls zutreffend (nur wenn es sich um den Hersteller des Wirkstoffs handelt).</del> Bei Lieferanten des pflanzlichen Ausgangsstoffs: Eine GACP-Bestätigung des neuen Lieferanten (und eine aktuelle Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person, ob der neue Lieferant auch an der Herstellung des pflanzlichen Wirkstoffs beteiligt ist).
9.	<del>Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität des Standorts, falls zutreffend (nur wenn es sich um den Hersteller des Wirkstoffs handelt).</del>
10.	Die Transferprotokolle des analytischen Verfahrens (in denen die Akzeptanzkriterien vorab festgelegt sind) vom alten Standort zum neuen Standort (oder neuen Prüflabor).

Q.I.a.2 Änderungen des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs, des Zwischenprodukts eines Wirkstoffs oder des Ausgangsstoffs eines biologischen Wirkstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
b) Grössere Substanzielle Änderung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnte (*)			II
c) Die Änderung betrifft einen biologischen oder immunologischen Stoff oder die Verwendung eines anderen chemisch gewonnenen Stoffs zur		1, 2, 3, 4, 5	II IA <sub>IN</sub>

<del>Herstellung eines biologischen oder immunologischen Stoffs, der erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnte und nicht in Zusammenhang mit einem Protokoll steht</del> <b>Änderung des geographischen Ursprungs eines pflanzlichen Ausgangsstoffs und/oder der Produktion eines pflanzlichen Stoffes</b>			
d) <del>Die Änderung betrifft ein Phytoarzneimittel und eines der folgenden Elemente wird geändert: Herstellungsweg oder Produktion</del> <b>Geringfügige Änderung am Restricted Part des DMF /ASMF</b>		1, 2, 3, 6	<b>II IB</b>
e) <del>Geringfügige Änderung am Restricted Part des DMF</del> <b>Streichung eines Herstellungsprozesses</b>	6, 7	1	<b>IB IA</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Keine nachteilige Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften.			
2. <del>Der Syntheseweg bleibt unverändert, d.h. die Zwischenprodukte bleiben unverändert und es werden im Verfahren keine neuen Reagenzien, Katalysatoren oder Lösungsmittel eingesetzt. Bei Phytoarzneimitteln bleiben die Produktion des pflanzlichen Stoffs und der Herstellungsweg des Wirkstoffs unverändert.</del> <b>Für chemische Wirkstoffe: Der Syntheseweg bleibt unverändert, d.h. die Zwischenprodukte bleiben unverändert und es werden im Verfahren keine neuen Reagenzien, Katalysatoren oder Lösungsmittel eingesetzt.</b> <b>Für pflanzliche Wirkstoffe: Der geographische Ursprung, die Produktion des pflanzlichen Ausgangsstoffs bzw. pflanzlichen Stoffs und der Herstellungsweg des pflanzlichen Wirkstoffs bleiben unverändert.</b> <b>Für biologische Wirkstoffe/Ausgangsstoffe/Zwischenprodukte: Die Herstellungsschritte bleiben gleich und es gibt keine Änderungen bei den Herstellungsparametern (kritische und unkritische Prozessparameter und Inprozesskontrollen) oder bei den Spezifikationen der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte oder des Wirkstoffs.</b> <b>Für alle: Es gibt keine Änderungen am Fertigprodukt.</b>			
3. Die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenprodukte bleiben unverändert.			
4. <del>Die Änderung wird ggf. im Applicant's Part des DMF vollständig beschrieben.</del> <b>Die Änderung wird im Open (Applicant's) Part des DMF/ASMF vollständig beschrieben, falls zutreffend.</b>			
5. <del>Die Änderung bezieht sich nicht auf den Restricted Part des DMF.</del> <b>Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems.</b>			
6. <del>Die Änderung bezieht sich nicht auf den Herstellungsweg oder die Produktion eines Phytoarzneimittels.</del> <b>Die Streichung sollte nicht aufgrund kritischer Mängel bei der Herstellung erfolgen.</b>			
7. <del>Der Wirkstoff ist kein biologischer oder immunologischer Stoff.</del> <b>Es sollte mindestens ein Herstellungsprozess verbleiben, das zuvor zugelassen wurde.</b>			
<b>Dokumentation</b>			

1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, <del>sowie ggf. des genehmigten DMF, einschliesslich einer Gegenüberstellung des bisher genehmigten und des beantragten Herstellungsprozesses.</del>
2. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmassstab) <b>des Wirkstoffs oder des Zwischenprodukts</b> , die nach dem bisher genehmigten und dem beantragten Herstellungsprozess hergestellt wurden.
3. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs.
4. <b>Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin, dass eine Bewertung durchgeführt wurde und die geringfügigen Änderungen keine Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Wirkstoffs/Fertigprodukts haben (z. B. geringfügige Änderungen der Prozessbeschreibung ohne tatsächliche Prozessänderung, wie z. B. Details zu Reagenzien (z. B. Puffer, Medienvorbereitung). Bei pflanzlichen Ausgangsstoffen/Wirkstoffen soll diese Bewertung eine detaillierte Gegenüberstellung der qualitätsbestimmenden Prozessparameter enthalten (z.B. bei Extrakten: Extraktionsdauer, Temperatur, Druck).</b>
5. <b>Im Fall pflanzlicher Ausgangsstoffe: Eine aktuelle GACP-Bestätigung und eine Bestätigung der Zulassungsinhaberin, dass der Herstellungsprozess des pflanzlichen Wirkstoffs unverändert ist.</b>
6. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin <b>(und ggf. des DMF/SMF-Inhabers)</b> <del>bzw. des DMF-Inhabers</del> , dass keine Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften stattfindet, dass sich der Syntheseweg nicht ändert und dass die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenprodukte unverändert bleiben.
(*) Anmerkung <b>zu Q.I.a.2.b</b> ): Bei chemischen Wirkstoffen bezieht sich dies auf wesentliche Änderungen des Synthesewegs oder der Herstellungsbedingungen, die wichtige Qualitätsmerkmale des Wirkstoffs verändern könnten, wie z. B. das qualitative und/oder quantitative Verunreinigungsprofil, für das eine Qualifikation erforderlich ist, oder die physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit.

<b>Q.I.a.3 Änderung der Chargengrösse (inkl. Chargengrossenbereich) des Wirkstoffs oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffes verwendeten Zwischenprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Vergrösserung</b> <del>Erhöhung um höchstens das Zehnfache</del> der ursprünglich genehmigten Chargengrösse	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) <del>Verkleinerung um höchstens das Zehnfache der</del> <b>genehmigten Chargengrösse</b>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
c) Die Änderung <b>der Chargengrösse eines biologischen Wirkstoffs / Zwischenprodukts</b> erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit <del>eines biologischen oder immunologischen Wirkstoffs</del>			II
<del>d) Erhöhung um mehr als das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse</del>			<del>IB</del>
d) Die Chargengrösse für einen biologischen oder immunologischen Wirkstoff <b>oder ein biologisches Zwischenprodukt</b> wird ohne Änderung des Herstellungsprozesses vergrössert oder verkleinert (z. B. Verdoppelung der Produktionslinien)		1, 2, 4	IB
<b>Bedingungen</b>			



1. Änderungen von Verfahrensschritten sind ausschliesslich durch die Vergrösserung oder Verkleinerung der Chargengrösse bedingt, z. B. eine Anlage gleichen Typs anderer Grösse.
2. Für die beantragte Chargengrösse sollten Prüfergebnisse von mindestens zwei den Spezifikationen entsprechenden Chargen vorliegen.
3. <b>Der Wirkstoff ist keine biologische Substanz.</b> <del>Es handelt sich nicht um ein biologisches oder immunologisches Arzneimittel.</del>
4. Die Änderung beeinträchtigt nicht die Reproduzierbarkeit des Prozesses.
5. <b>Die Änderung wird im Open (Applicant's) Part des DMF/ASMF vollständig beschrieben, falls zutreffend.</b> <del>Die Chargengrösse liegt im Bereich des Zehnfachen der Chargengrösse, die bei Erteilung der Zulassung bzw. nach einer später durchgeführten und nicht als Typ IA vereinbarten Änderung vorgesehen war.</del>
6. Die Spezifikationen des Wirkstoffs oder der Zwischenprodukte bleiben unverändert <b>und die Kontrollstrategie für Verunreinigungen wurde überprüft und ist weiterhin geeignet.</b>
7. Der Wirkstoff ist nicht steril.
8. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
<del>2. Die Chargennummer der getesteten Chargen mit der beantragten Chargengrösse.</del>
<b>2.</b> Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens <b>zwei</b> einer Produktionschargen des Wirkstoffs oder des Zwischenprodukts, die sowohl in der bisher genehmigten als auch in der beantragten Chargengrösse hergestellt wurden. <b>Chargenanalysedaten von 3 Chargen (sofern nicht anderweitig begründet) für biologische Wirkstoffe sollten für die beantragte Chargengrösse verfügbar sein.</b> <del>Chargenergebnisse der beiden nächsten vollen Produktionschargen sind bei Aufforderung vorzulegen; sie sind durch die Zulassungsinhaberin zu melden, falls sie nicht den Spezifikationen entsprechen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).</del>
<del>3. Eine Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs oder des Zwischenprodukts.</del>
<b>3.</b> Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin ( <b>und oder ggf. des DMF/ASMF-Inhabers</b> ), dass die Änderungen von Verfahrensschritten ausschliesslich durch die Vergrösserung oder Verkleinerung der Chargengrösse bedingt sind, z. B. eine Anlage gleichen Typs anderer Grösse, dass die Änderung die Reproduzierbarkeit des Prozesses nicht beeinträchtigt, dass sie nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen sind und dass die Spezifikationen des Wirkstoffs / der Zwischenprodukte unverändert bleiben.
<b>4. Für biologische Wirkstoffe eine Begründung, dass eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.</b>

<b>Q.I.a.4 Änderung von Inprozesskontrollen oder Inprozessgrenzwerten bei der Herstellung des Wirkstoffs, des Zwischenprodukts eines Wirkstoffs oder des Ausgangsstoffs eines biologischen Wirkstoffs</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Einengung Geringfügige Änderung der Inprozesskontrollgrenzwerte</b>	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
b) <b>Hinzufügung einer neuen Inprozesskontrolle mit Grenzwerten und mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
c) <b>Streichung einer nicht signifikanten oder obsoleten Inprozesskontrolle</b>	1, 2, 5, 7, 8	1, 2, 6	IA

d) <b>Ausweitung der genehmigten Inprozesskontrollgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnten</b>			II
e) <b>Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnte</b>			II
f) <b>Hinzufügung oder Austausch einer analytischen Verfahrens einer Inprozesskontrolle als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</b>	2, 4, 5, 9, 10	1	IB IA
g) <b>Austausch einer Inprozesskontrolle mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>		1, 2, 3, 4, 5	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Inprozesskontrollgrenzwerte Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.			
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems (z. B. eine neu entdeckte unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung).			
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.			
4. Das analytische Verfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert (z. B. könnte eine Änderung der Säulenlänge oder der Temperatur zulässig sein, nicht aber ein anderer Säulentyp oder eine andere Methode).			
5. Die Änderung wird im Open (Applicant's) Part des DMF/ASMF vollständig beschrieben, falls zutreffend.			
6. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. Ein neues analytisches Verfahren betrifft weder eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.			
7. Beim Spezifikationsparameter handelt es sich nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Assay, Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Wirkstoffherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale wie etwa Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte, Identitätsprüfung, Wassergehalt oder ein Gesuch zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen. Bei der Inprozesskontrolle handelt es sich nicht um ein kritisches Attribut wie z. B. Assay, Reinheit, Verunreinigungen (ausser wenn ein Lösungsmittel bei der Wirkstoffherstellung nicht mehr verwendet wird), kritische physikalische Eigenschaften (z. B. Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte), Identitätsprüfung oder Wassergehalt.			
8. Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu minimieren.			
9. Die neue Prüfmethode ist weder eine biologische, immunologische oder immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch). Das neue analytische Verfahren ist kein biologisches, immunologisches oder immunochemisches Verfahren.			
10. Es wurden geeignete Studien gemäss den einschlägigen Leitlinien durchgeführt, um nachzuweisen, dass das aktualisierte analytische Verfahren dem früheren analytischen Verfahren zumindest gleichwertig ist.			



Dokumentation
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Inprozesskontrollen <b>und Grenzwerte</b> .
3. Einzelheiten zu neuen nicht im Arzneibuch aufgeführten Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten.
4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Wirkstoffs für alle Spezifikationsattribute parameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet).
5. Begründung der neuen Inprozesskontrollen und der Grenzwerte von Seiten der ZulassungsinhaberIn bzw. des DMF/ASMF-Inhabers.
6. Begründung oder Risikobewertung seitens der ZulassungsinhaberIn bzw. des DMF/ASMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass die Inprozesskontrollen nicht signifikant bzw. veraltet sind.

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

Q.I.a.6 Änderungen des Wirkstoffs eines Impfstoffs gegen das humane SARS-CoV-2 oder eines anderen Impfstoffs, der das Potenzial hat, eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Austausch oder, mit Zustimmung der Swissmedic, Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen für einen humanen SARS-CoV-2 Impfstoff oder einen anderen Impfstoff, der das Potenzial hat, eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen			II
b) Streichung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen für einen humanen SARS-CoV-2 Impfstoff oder einen anderen Impfstoff, der das Potenzial hat, eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen		1, 2, 3, 4	IB
Dokumentation			

1. Erklärung, dass die verbleibende(n) Aufmachung(en) des Produkts den Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen, die in der Fachinformation enthalten sind, und die Streichung grundsätzlich mit der Swissmedic vereinbart wurde.
2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
3. Erklärung, dass der Serotyp, der Stamm, das Antigen oder die kodierende Region im Hinblick auf die epidemiologische Entwicklung des betreffenden humanen Virus nicht mehr geeignet ist und daher gestrichen werden kann.
4. Überarbeitete Arzneimittelinformationstexte.

**Q.I.b) Kontrolle des Wirkstoffs**

<b>Q.I.b.1 Änderung des der Spezifikationsattributsparameter und/oder der Akzeptanzkriterien Spezifikationsgrenzwerte eines Wirkstoffs oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts oder Reagens</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Änderung Einengung innerhalb der Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte für ein Fertigprodukt Arzneimittel, die das einer amtlichen Chargenfreigabe unterliegt</b>	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) <b>Einengung der Spezifikationsgrenzwerte Änderung innerhalb der Spezifikationsakzeptanzkriterien</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) <b>Hinzufügung eines neuen Spezifikationsattributs parameters mit demr entsprechenden analytischen Verfahren Prüfmethode und Akzeptanzkriterien</b>	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
d) <b>Streichung eines nicht signifikanten oder obsoleten Spezifikationsattributs parameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)</b>	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
e) <b>Streichung eines Spezifikationsattributs parameters, das die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts haben könnte</b>			II
f) <b>Änderung ausserhalb der genehmigten Bereichs von Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerten für den Wirkstoff</b>			II
g) <b>Änderung ausserhalb Ausweitung der genehmigten Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte für einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs und/oder des Fertigprodukts haben könnte</b>			II
h) <b>Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Stoffe) eines Spezifikationsparameters einschliesslich der entsprechenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems Änderung ausserhalb der Spezifikationsakzeptanzkriterien für einen</b>		1, 2, 4, 5	IB

<b>Ausgangsstoff, ein Reagens oder Zwischenprodukt</b>			
i) <b>Änderung eines Spezifikationsattributs des Wirkstoffs von einem internen auf ein Spezifikationsattribut aus einem nicht amtlichen Arzneibuch oder einem Arzneibuch eines Drittlands, Wenn die Pharmacopoea Europaea oder die Pharmacopoea Helvetica keine Monographie für einen Wirkstoff enthält, eine Änderung der Spezifikation von einer firmeneigenen auf eine Spezifikation aus einem nicht amtlichen Arzneibuch oder ein Arzneibuch eines Drittlands</b>		1, 2, 3, 4, 5	<b>IB</b>
j) <b>Änderung des analytischen Markers oder Erweiterung der Akzeptanzkriterien des analytischen Markers bei einem pflanzlichen Wirkstoff («andere» Extrakte)</b>		1, 2, 3, 4, 5	<b>IB</b>
k) <b>Änderung des Prüfintervalls eines Spezifikationsattributs, von Routineprüfung auf Skip Testing / periodisches Prüfintervall und umgekehrt</b>		1, 2, 7	<b>IB</b>
l) <b>Austausch eines Spezifikationsattributs mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>		1, 2, 3, 4	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikations <b>akzeptanzkriterien</b> <del>grenzwerte</del> aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.			
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen <b>und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</b> , z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.			
3. <b>Das analytische Verfahren</b> <del>Die Prüfmethode</del> bleibt unverändert <del>oder wird nur geringfügig geändert</del> .			
4. Die Änderung wird im Open (Applicant's) Part des DMF/ASMF vollständig beschrieben, falls zutreffend.			
5. Die Änderung betrifft bei keinem Material eine genotoxische Verunreinigung ( <b>einschliesslich Nitrosamine</b> ). Wenn die Änderung den finalen Wirkstoff betrifft, sollten die Spezifikationen von neuen Verunreinigungen mit der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica übereinstimmen (ausser für Lösungsmittelrückstände, die mit den ICH-Grenzwerten übereinstimmen müssen).			
6. <b>Ein neues analytisches Verfahren betrifft weder eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.</b> <del>Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.</del>			
7. <b>Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu minimieren.</b> <del>Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.</del>			
8. <b>Beim Spezifikationsattribut handelt es sich nicht um ein kritisches Attribut wie z. B. Identitätsprüfung, Assay, Reinheit, Verunreinigungen (ausser wenn ein Lösungsmittel bei der Wirkstoffherstellung nicht mehr verwendet wird), kritische physikalische Eigenschaften (z. B.</b>			

Polymorphie, Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte) oder Wassergehalt. Beim Spezifikationsparameter handelt es sich nicht um einen kritischen Parameter wie z. B. Assay, Verunreinigungen (ausser ein bestimmtes Lösungsmittel wird bei der Wirkstoffherstellung definitiv nicht verwendet), kritische physikalische Merkmale wie etwa Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte, Identitätsprüfung, Wassergehalt oder ein Gesuch zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.
3. Einzelheiten zum zur neuen analytischen Verfahren Analyseverfahren und ggf. Validierungsdaten.
4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen der betroffenen Substanz für alle Spezifikationsattribute (bzw. drei Produktionschargen für biologische Produkte bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet).
5. Begründung des neuen Spezifikationsattributs und der Akzeptanzkriterien Grenzwerte von Seiten der Zulassungsinhaberin oder des DMF/ASMF-Inhabers.
6. Begründung oder Risikobewertung seitens der Zulassungsinhaberin oder des DMF/ASMF-Inhabers aus der hervorgeht, dass das Spezifikationsattribut der Parameter nicht signifikant oder veraltet ist.
7. Begründung der Zulassungsinhaberin (oder des DMF/ASMF-Inhabers) für die Änderung des Prüfintervals des Spezifikationsattributs. Ein Wechsel von der Routineprüfung auf Skip Testing / periodisches Prüfintervall ist gerechtfertigt, wenn der Herstellungsprozess unter Kontrolle ist und durch eine ausreichende Menge an historischen Daten gestützt wird, die mit der Spezifikation bzw. den einschlägigen Richtlinien übereinstimmen. Ein Wechsel von Skip Testing / periodischem Prüfintervall zur Routineprüfung sollte durch analytische Daten gestützt werden, die belegen, dass die periodisch geprüfte Spezifikation die genehmigten Akzeptanzkriterien nicht erfüllt.

Q.I.b.2 Änderung des analytischen Verfahrens der Prüfmethode für einen Wirkstoff oder eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts einen Ausgangsstoff, ein Zwischenprodukt oder ein Reagens, der oder das bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendet wird	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
<b>Änderung des analytischen Verfahrens für den Wirkstoff</b>			
a) Geringfügige Änderungen eines analytischen Verfahrens für den Wirkstoff einer genehmigten Prüfmethode	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Streichung eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt, wenn ein alternatives Verfahren bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist	4, 5	1	IA
c) Einführung, Austausch oder wesentliche Änderung eines biologischen, immunologischen oder immunochemischen analytischen Verfahrens für einen Wirkstoff			II
d) Andere Änderungen eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode (einschliesslich		1, 2	IA IB

<b>Austausch oder Hinzufügung) für den Wirkstoff ein Reagens, die keine erheblichen Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben</b>			
<b>Änderung des analytischen Verfahrens eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts</b>			
<b>e) Geringfügige Änderung eines analytischen Verfahrens für einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	<b>IA</b>
<b>f) Streichung eines analytischen Verfahrens für einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt, wenn ein alternatives Verfahren bereits zugelassen ist</b>	4, 5	1	<b>IA</b>
<b>g) Einführung, Austausch oder Änderung eines biologischen, immunologischen oder immunochemischen analytischen Verfahrens eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts Substanzielle Änderung oder Austausch einer biologischen, immunologischen oder immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet wird</b>		1, 2	<b>II IB</b>
<b>h) Andere Änderungen eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt</b>	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	<b>IB IA</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt, und diese Studien belegen, dass das aktualisierte analytische Verfahren dem bisher genehmigten analytischen Verfahren zumindest gleichwertig ist. <del>dass die aktualisierte Prüfmethode der bisher genehmigten Prüfmethode zumindest gleichwertig ist.</del>			
2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen, und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen wurden festgestellt.			
3. Die Analysemethode bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).			
4. Die Änderung wird im Open (Applicant's) Part des DMF/ASMF vollständig beschrieben, falls zutreffend.			
5. Ein alternatives analytisches Verfahren ist für das Spezifikationsattribut bereits zugelassen. <del>6. Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA<sub>IN</sub> hinzugefügt.</del>			
6. Ein neues analytisches Verfahren betrifft weder eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird. <del>5. Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.</del>			
7. Das analytische Verfahren ist kein biologisches, immunologisches oder immunochemisches Verfahren. <del>4. Die Prüfmethode ist weder eine biologische, immunologische oder immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen</del>			

biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch).
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung der Analyse- und Validierungsmethode, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen.
2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass das bisher genehmigte und das beantragte analytische Verfahren gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen analytischen Verfahrens, es sei denn, das neue analytische Verfahren wird als alternatives Verfahren zu einem bestehenden Verfahren hinzugefügt. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass die bisher genehmigte und die beantragte Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung einer neuen Prüfmethode.

Q.I.b.3 Änderung eines internen Referenzstandards bzw. Referenzpräparates für einen biologischen Wirkstoff	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Austausch eines internen Referenzstandards oder Referenzpräparates, dessen Austausch nicht durch ein genehmigtes Qualifikationsprotokoll abgedeckt ist <sup>(1)</sup>			II
b) Austausch eines internen Referenzstandards oder Referenzpräparates, dessen Austausch nicht durch ein genehmigtes Qualifikationsprotokoll abgedeckt ist, für welches Prüfergebnisse zur Vergleichbarkeit mit dem aktuellen und dem vorgeschlagenen Referenzstandard oder Referenzpräparat vorhanden sind		1, 2	IB
c) Einführung eines Qualifikationsprotokolls für die Herstellung bzw. den Austausch eines internen Referenzstandards oder Referenzpräparates <sup>(2)</sup>			II
d) Wesentliche Änderung eines Qualifikationsprotokolls für die Herstellung bzw. den Austausch eines internen Referenzstandards oder Referenzpräparates, welches erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Wirkstoffs haben könnte			II
e) Andere Änderung eines Qualifikationsprotokolls für die Herstellung bzw. den Austausch eines internen Referenzstandards oder Referenzpräparates		1	IB
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung der Herstellung und Qualifizierung des neuen internen Referenzstandards.			
2. Vergleichende Prüfergebnisse, die zeigen, dass der aktuelle interne Referenzstandard und der beantragte Standard gleichwertig sind.			



(1)	Anmerkung: Andere Änderungen eines internen Referenzstandards oder Referenzpräparates, welche nicht durch ein genehmigtes Qualifikationsprotokoll abgedeckt sind, sollen in Analogie zu entsprechenden Änderungen für einen biologischen Wirkstoff oder für ein biologisches Fertigprodukt eingestuft werden.
(2)	Anmerkung: Die Genehmigung einer Änderung eines Qualifikationsprotokolls berechtigt zur entsprechenden Einführung eines neuen Referenzstandards bzw. Referenzpräparates oder Verlängerung der Retest Periode oder Haltbarkeitsfrist gemäss dem genehmigten Qualifikationsprotokolls innerhalb des Qualitätssicherungssystem. Ein Änderungsgesuch muss dafür nicht mehr beantragt werden, solange alle genehmigten Akzeptanzkriterien eingehalten sind.

**Q.I.c) Behälterverschlussystem**

<b>Q.I.c.1 Änderung der Primärverpackung des Wirkstoffs</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung Änderung der Primärverpackung eines nichtflüssigen Wirkstoffs</b>	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) <b>Qualitative und/oder quantitative Zusammensetzung für sterile und nicht gefrorene biologische oder immunologische Wirkstoffe Änderung der Primärverpackung eines sterilen flüssigen Wirkstoffs</b>			II
c) <b>Flüssige Wirkstoffe (nicht steril) Änderung der Primärverpackung eines nichtsterilen flüssigen Wirkstoffs</b>		1, 2, 4, 5	IB
d) <b>Streichung eines der zugelassenen Primärverpackungen des Wirkstoffs</b>	4	1	IA

**Bedingungen**

- Das beantragte Verpackungsmaterial ist dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig.
- Relevante Stabilitätsstudien sind unter ICH-Bedingungen angelaufen, relevante Stabilitätsparameter sind in mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen bewertet worden, und der Gesuchstellerin liegen zum Zeitpunkt der Umsetzung zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vor. Ist die beantragte Verpackung widerstandsfähiger als die bisher genehmigte Verpackung, müssen die Stabilitätsdaten über drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschliessen, und die Daten sind unverzüglich der Swissmedic vorzulegen, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist oder der Retest-Periode ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
- Der Wirkstoff ist kein steriler Wirkstoff oder biologischer Wirkstoff. Sterile, flüssige und biologische oder immunologische Wirkstoffe sind ausgeschlossen.**
- Es sollte mindestens eine verbleibende Verpackung vorhanden sein, die für die Lagerung des Wirkstoffs unter den genehmigten Bedingungen geeignet ist.**

**Dokumentation**

- Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
- Angemessene Daten über die neue Verpackung (z. B. Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit beispielsweise für O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, Feuchtigkeit). Ggf. ist nachzuweisen, dass es zu keiner Wechselwirkung zwischen dem Inhalt und dem Verpackungsmaterial kommt (z. B. keine Migration von Bestandteilen des beantragten Materials in den Inhalt und kein Verlust von Bestandteilen des Produkts in die Verpackung); ferner ist zu bestätigen, dass das Material den**

einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den Vorgaben der Bedarfsgegenständeverordnung (SR 817.023.21) entspricht.
3. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin oder des DMF/ASMF-Inhabers, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), und ggf., dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
4. Ggf. Gegenüberstellung der Spezifikationen der bisher genehmigten und der beantragten Primärverpackung.
5. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Retest-Periode ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).

Q.I.c.2 Änderung des Spezifikationsattributs parameter-und/oder SpezifikationsAkzeptanzkriterien grenzwerte für die Primärverpackung des Wirkstoffs	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) <del>Änderung</del> <del>Einengung</del> der Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung eines neuen Spezifikationsattributs parameters mit dem der entsprechenden analytischen Verfahren Prüfmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Streichung eines nicht signifikanten oder <del>obsoleten</del> Spezifikationsattributs parameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
d) <del>Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsattributs parameters als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</del>		1, 2, 3	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen, ausser sie wurde zuvor begutachtet und im Rahmen einer Folgemaassnahme vereinbart.			
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung des Verpackungsmaterials oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit während der Lagerung des Wirkstoffs zurückzuführen und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblem.			
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Akzeptanzkriterien Grenzwerte.			
4. Das analytische Verfahren Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert.			



5.	<b>Ein neues analytisches Verfahren betrifft</b> Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6.	<b>Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu minimieren.</b>
<b>Dokumentation</b>	
1.	Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2.	Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.
3.	Einzelheiten <b>zum</b> zur neuen <b>analytischen Verfahren</b> Analysemethode und ggf. Validierungsdaten.
4.	Begründung des neuen Spezifikations <b>attributs</b> parameters und der <b>Akzeptanzkriterien</b> Grenzwerte von Seiten der Zulassungsinhaberin bzw. des DMF/ASMF-Inhabers.
5.	Begründung oder Risikobewertung seitens der Zulassungsinhaberin oder des DMF/ASMF-Inhabers, aus der hervorgeht, dass <b>das Spezifikationsattribut</b> der Parameter nicht signifikant bzw. veraltet ist.

<b>Q.I.c.3 Änderung <b>des analytischen Verfahrens</b> der Prüfmethode für die Primärverpackung des Wirkstoffs</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Geringfügige Änderungen einer eines genehmigten analytischen Verfahrens Prüfmethode</b>	1, 2, 3	1, 2	IA
b) <b>Andere Änderungen eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung)</b>	1, 3	1, 2	IA
c) <b>Streichung eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode, wenn bereits ein alternatives Verfahren Prüfmethode bereits zugelassen ist</b>	4	1	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass <b>das</b> die aktualisierte <b>analytische Verfahren</b> Prüfmethode <b>dem</b> der bisher genehmigten <b>Verfahren</b> Prüfmethode zumindest gleichwertig ist.			
2. <b>Das analytische Verfahren</b> Die Analysemethode bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).			
3. <b>Ein neues analytisches Verfahren betrifft</b> Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.			
4. <b>Ein analytisches Verfahren ist für das Spezifikationsattribut noch zugelassen.</b> Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA <sub>IN</sub> hinzugefügt.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung der Analysemethode und einer Zusammenfassung der Validierungsdaten.			
2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass <b>das</b> die bisher genehmigte und <b>das</b> die beantragte <b>analytische Verfahren</b> Prüfmethode gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung <b>eines</b> einer neuen <b>analytischen Verfahren</b> Prüfmethode.			

<b>Q.I.c.4 Änderung einer Sekundärverpackungskomponente des Wirkstoffs (einschliesslich Austausch, Hinzufügung oder Steichung), sofern sie in der Zulassungsdokumentation erwähnt ist</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Sekundärverpackung spielt keine funktionale Rolle für die Stabilität des Wirkstoffs, oder wenn doch, bietet sie nicht weniger Schutz als die zugelassene.			
2. Die geänderte Verpackungskomponente muss für die Lagerung des Wirkstoffs unter den genehmigten Bedingungen geeignet sein.			
3. Die Änderung sollte nicht auf kritische Mängel der früheren Verpackungskomponente zurückzuführen sein.			
4. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit während der Lagerung des Wirkstoffs zurückzuführen.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

**Q.I.d) Stabilität**

<b>Q.I.d.1 Änderung der Retest-Periode, oder der Haltbarkeitsfrist oder der Lagerungsbedingungen des Wirkstoffs oder der Zwischenprodukte, die bei der Herstellung eines biologischen Wirkstoffs verwendet werden, falls kein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch (CEP) mit Retest-Periode Teil der genehmigten Dokumentation ist.</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Retest-Periode oder Haltbarkeitsfrist</b>			
1. Verkürzung der Retest-Periode / Haltbarkeitsfrist	<b>1</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
2. Einführung einer Retest-Periode / Haltbarkeitsfrist		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
3. Verlängerung der Retest-Periode / Haltbarkeitsfrist aufgrund einer Extrapolation oder einer Stabilitätsmodellierung von Stabilitätsdaten, die nicht den einschlägigen Stabilitätsleitlinien entspricht ICH-Leitlinien entsprechen (nicht anwendbar bei biologischen / immunologischen Wirkstoffen)			<b>II</b>
4. Verlängerung der Retest-Periode / Haltbarkeitsfrist eines biologischen oder immunologischen Wirkstoffs gestützt auf Echtzeitdaten, die keinem genehmigten Stabilitätsprüfplan entsprechen entspricht oder eine Verlängerung aufgrund einer Extrapolation von Stabilitätsdaten gemäss den einschlägigen Stabilitätsleitlinien		<b>1, 3</b>	<b>II-IB</b>
5. Verlängerung oder Einführung einer Retest-Periode / oder einer Haltbarkeitsfrist aufgrund von gestützt auf Echtzeitdaten, die vollständig	<b>2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IB IA</b>

<b>dem genehmigten Stabilitätsprüfplan entsprechen</b>			
<b>b) Lagerungsbedingungen</b>			
1. Änderung zu restriktiveren Bedingungen für die Lagerung des Wirkstoffs	1, 3	1, 2, 3	IA
<del>2. Änderungen der Lagerungsbedingungen biologischer oder immunologischer Wirkstoffe, wenn die Stabilitätsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Stabilitätsprüfplan durchgeführt wurden</del>			II
2. Änderung der Lagerungsbedingungen des Wirkstoffs		1, 2, 3	IB
<b>c) Änderung eines genehmigten Stabilitätsprüfplans</b>	1, 4	1, 4	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen.			
2. Stabilitätsstudien wurden gemäss einem derzeit genehmigten Stabilitätsprüfplan durchgeführt. Es werden Echtzeitdaten eingereicht. Alle Chargen erfüllen zu jedem Zeitpunkt die vorab festgelegten Spezifikationen. Es wurden keine unerwarteten Trends beobachtet.			
3. Die physikalische Beschaffenheit des Wirkstoffs hat sich nicht verändert.			
4. Die Änderungen gehen nicht mit einer Ausweitung der Akzeptanzkriterien der geprüften Parameter, einer Streichung von stabilitätsindizierenden Parametern oder einer Reduzierung der Häufigkeit einer Prüfung einher.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. Die betreffenden Angaben müssen die Ergebnisse angemessener Echtzeitstabilitätsstudien enthalten, die gemäss den einschlägigen Stabilitätsrichtlinien an <b>drei</b> mindestens zwei (bzw. bei biologischen Arzneimitteln an mindestens drei) Chargen im Pilot- oder Produktionsmassstab des Wirkstoffs <b>oder Zwischenprodukts</b> im zugelassenen Verpackungsmaterial und über die beantragte Retest-Periode oder beantragten Lagerungsbedingungen durchgeführt wurden.			
2. Bestätigung, dass die Stabilitätsstudien nach dem derzeit genehmigten <b>Prüfplan</b> Plan durchgeführt worden sind; aus den Studien muss hervorgehen, dass die vereinbarten relevanten Spezifikationen noch immer eingehalten werden.			
3. Kopie der genehmigten Spezifikationen des Wirkstoffs.			
4. Begründung der beantragten Änderungen.			

**Q.I.e) Zusätzliche Regulierungsinstrumente** ~~Design-Space und Change-Management-Protokoll nach der Zulassung~~

<b>Q.I.e.1 Einführung eines neuen Design-Space oder Erweiterung eines zugelassenen Design-Space für den Wirkstoff, die Folgendes betrifft:</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<del>a) Einen Herstellschritt des Wirkstoffs einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder Prüfmethoden</del>		1, 2, 3	II
<del>b) Prüfmethoden für Ausgangsstoffe / Reagenzien / Zwischenprodukte und/oder den Wirkstoff</del>		1, 2, 3	II
<b>a) Neuer Design-Space für einen oder mehrere Herstellungsschritte des Wirkstoffs</b>		1, 2, 3	<b>II</b>

einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder analytischen Verfahren			
b) Neuer Design-Space (method operable design range (MODR)) für ein analytisches Verfahren für einen Ausgangsstoff, ein Reagens, ein Zwischenprodukt und/oder des Wirkstoffs		1, 2, 3	IB
c) Änderungen oder Erweiterung eines genehmigten Design-Space für den Wirkstoff und/oder ein analytisches Verfahren für einen Ausgangsstoff, ein Reagens oder ein Zwischenprodukt		1, 2, 3	IB

**Dokumentation**

- Der Design-Space wurde nach den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Richtlinien entwickelt. Die Ergebnisse von Studien, wie jeweils zutreffend, zur Produkt-, Prozess- und analytischen Entwicklung, einschliesslich Risikobewertung und multivariate Studien oder Prozessmodellierung, belegen, dass ein systematisches Verständnis dafür erreicht wurde, wie sich Materialeigenschaften und Prozessparameter auf die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs auswirken. Der Design-Space wurde nach den einschlägigen internationalen wissenschaftlichen Richtlinien entwickelt. Die Ergebnisse von Produkt-, Prozess- und Analytik-Entwicklungsstudien (z. B. müssen die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Parametern, die den Design-Space ausmachen, untersucht werden einschliesslich Risikobewertung und ggf. multivariate Studien) belegen, dass ein systematisches mechanistisches Verständnis von Materialeigenschaften und Prozessparametern für die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs erreicht worden ist.
- Beschreibung des Design-Space in tabellarischer Form und/oder in Form einer mathematischen Gleichung, einschliesslich der Variablen (Materialeigenschaften und Prozessparameter, wie jeweils zutreffend) mit ihren beantragten Bereichen und Grenzen. Tabellarische Beschreibung des Design-Space mit den Variablen (Materialeigenschaften und Prozessparameter, wenn zutreffend) und ihren beantragten Bereichen.
- Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.

Q.I.e.2 Einführung eines Change-Management-Protokolls für den Wirkstoff nach der Zulassung (PACMP)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
		1, 2, 3	II

**Dokumentation**

- Detaillierte Beschreibung der beantragten Änderung.
- Change-Management-Protokoll für den Wirkstoff.
- Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.

Q.I.e.3 Streichung eines genehmigten Change-Management-Protokolls (PACMP) für den Wirkstoff	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Bedingungen**

- Die Streichung des genehmigten Change-Management-Protokolls für den Wirkstoff ist nicht auf unerwartete Ereignisse oder auf ausserhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse während der Implementierung der im Protokoll beschriebenen Änderungen zurückzuführen und hat keine Auswirkungen auf die bereits genehmigten Informationen in der Dokumentation.

**Dokumentation**

1. Begründung der beantragten Streichung.
2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.

<b>Q.I.e.4 Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls (PACMP)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Grössere Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls			II
b) Geringfügige Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls, die sich nicht auf die im Protokoll beschriebene Strategie nicht verändern auswirken		1	IB
<b>Dokumentation</b>			
1. Eine Erklärung, dass die Änderungen die im Protokoll festgelegte Gesamtstrategie nicht verändern und nicht über das derzeit genehmigte Protokoll hinausgehen. Eine Erklärung, dass alle Änderungen innerhalb der derzeit zugelassenen Grenzwerte erfolgen; ferner eine Erklärung, dass für biologische / immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.			

<b>Q.I.e.5 Implementierung vorgesehener Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls (PACMP)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Die Implementierung der Änderung erfordert keine weiteren unterstützenden Daten Implementierung vorgesehener Änderungen eines PACMP via Typ IA Änderung	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Die Implementierung der Änderung erfordert weitere unterstützende Daten Implementierung vorgesehener Änderungen eines PACMP via Typ IA <sub>IN</sub> Änderung	2	1, 2, 3, 4	IB IA <sub>IN</sub>
c) Implementierung vorgesehener Änderungen eines PACMP via Typ IB Änderung der Änderung für ein biologisches/ immunologisches Arzneimittel		1, 2, 3, 4	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die beantragte Änderung wurde vollständig gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll vorgenommen, die innerhalb von 12 Monaten nach ihrer Umsetzung gemeldet werden muss.			
2. Die beantragte Änderung wurde vollständig gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll vorgenommen, die sofort nach ihrer Umsetzung gemeldet werden muss.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Verweis auf das genehmigte Change-Management-Protokoll.			
2. Erklärung, dass die Änderung nach dem genehmigten Change-Management-Protokoll erfolgt ist und dass die Studienergebnisse die Akzeptanzkriterien des Protokolls erfüllen. (*); ferner eine Erklärung, dass für biologische / immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			
4. Ergebnisse der gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll durchgeführten Studien.			

(\*) Anmerkung: Falls die Akzeptanzkriterien und/oder andere Bedingungen im Protokoll nicht erfüllt sind, kann die Änderung nicht als Änderung dieser Kategorie durchgeführt werden und sollte stattdessen als Änderung der zutreffenden Kategorie ohne PACMP eingereicht werden.

<b>Q.I.e.6 Einführung eines Produkt-Lebenszyklus-Management Dokuments (PLCM) für den Wirkstoff</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Der Inhalt des Produkt-Lebenszyklus-Management Dokuments wurde in Übereinstimmung mit den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Richtlinien entwickelt. Ergebnisse aus Studien zur Produkt-, Prozess- und analytischen Entwicklung (z. B. Wechselwirkung der verschiedenen Parameter, einschliesslich Risikobewertung und multivariater Studien, wie jeweils zutreffend), die belegen, dass ein systematisches Verständnis dafür erreicht wurde, wie sich Materialeigenschaften und Prozessparameter auf die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs auswirken.			
2. Das Dokument zum Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument enthält eine tabellarische Beschreibung der Materialeigenschaften, Qualitätsmerkmale und Prozessparameter (oder Parameter für analytische Verfahren), ihrer beantragten Grenzwerte und Bereiche sowie der zukünftigen Änderungstypen.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

<b>Q.I.e.7 Änderungen für den Wirkstoff in Übereinstimmung mit einem genehmigten Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument (PLCM)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Grössere Änderung des Wirkstoffs in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>b) Geringfügige Änderung des Wirkstoffs in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>c) Geringfügige Änderung des Wirkstoffs in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM</b>	<b>2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>d) Geringfügige Änderung des Wirkstoffs in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung wurde im Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument als Typ IA Änderung vorgesehen, die innerhalb von 12 Monaten nach der Umsetzung gemeldet werden muss.			
2. Die Änderung wurde im Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument als eine Typ IA <sub>IN</sub> Änderung vorgesehen, die sofort nach ihrer Umsetzung gemeldet werden muss.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Eine Zusammenfassung und Begründung der beantragten Änderung(en), in der die bisher genehmigte und die beantragte Situation klar beschrieben werden, sowie unterstützende Unterlagen.			
2. Ein aktualisiertes Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument (PLCM) mit den geänderten relevanten Abschnitten.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

<b>Q.I.e.8 Änderungen eines genehmigten Produkt-Lebenszyklus-Management Dokuments (PLCM) für den Wirkstoff</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Grössere Änderungen eines genehmigten PLCM</b>			<b>II</b>

<b>b) Geringfügige Änderungen eines genehmigten PLCM</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Eine Zusammenfassung und Begründung der vorgeschlagenen Änderung(en), in der die bisher genehmigte und die beantragte Situation klar beschrieben werden, sowie unterstützende Unterlagen.			
2. Ein aktualisiertes Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument (PLCM) mit den geänderten relevanten Abschnitten.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			



1.2.2 **Q.II. Fertigprodukt****Q.II.a) Beschreibung und Zusammensetzung**

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

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



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

<b>Q.II.a.3 Änderung der Zusammensetzung (Hilfsstoffe) des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Änderungen bei den Bestandteilen von Geschmacks- oder Farbstoffen</b>			
1. Hinzufügung, Streichung oder Austausch	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Erhöhung oder Verringerung	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<del>3. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend</del>			
<b>b) Andere Hilfsstoffe</b>			
1. Geringfügige Anpassungen des Anteils von Hilfsstoffen an der quantitativen Zusammensetzung des Fertigprodukts	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2. Qualitative oder quantitative Änderungen bei einem oder mehreren Hilfsstoffen, die eine erhebliche Auswirkung auf die Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten (z. B. biologische Hilfsstoffe oder ein neuer Hilfsstoff, der die Verwendung von Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs umfasst, für die eine Bewertung der Daten zur Virussicherheit oder des TSE-Risikos erforderlich ist)			II
<del>3. Änderungen bei einem biologischen / immunologischen Fertigprodukt</del>			<del>II</del>
<del>4. Jeder neue Hilfsstoff, für den Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet werden, bei denen eine Bewertung der Daten zur Virussicherheit oder des TSE-Risikos erforderlich ist</del>			<del>II</del>

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

vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).	
3. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).	
4. <del>Nicht zutreffend für die Schweiz.</del>	
4. Entweder ein TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea für jeden neuen Stoff, der von Tieren stammt, bei denen ein TSE-Risiko besteht, oder wo zutreffend Belege für <del>alle Stoffe, die</del> dass die spezifische Quelle des TSE-Risikomaterials zuvor von Swissmedic bewertet wurde und dass sie in den Anwendungsbereich der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ fallen ( <del>einschliesslich der bei der Herstellung des Wirkstoffs/Hilfsstoffs verwendeten Stoffe</del> ). Für diese Stoffe sind folgende Angaben erforderlich: Name des Herstellers, Spezies und Gewebe, aus welchen der Stoff gewonnen hergestellt wird, Ursprungsland der Spendertiere sowie Verwendung des Stoffs. Zudem ein aktualisiertes Formular <i>Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4</i> .	
5. Ggf. Daten als Nachweis dafür, dass der neue Hilfsstoff die analytischen Verfahren Prüfmethoden für die Spezifikationen des Fertigprodukts nicht beeinträchtigt.	
6. Die Änderung/Wahl von Hilfsstoffen usw. ist durch eine angemessene pharmazeutische Entwicklung zu begründen (ggf. unter Berücksichtigung von Stabilitätsaspekten und der antimikrobiellen Konservierung).	
7. Bei festen Darreichungsformen vergleichende Dissolutionsprofile von mindestens zwei Pilotchargen des Fertigprodukts in der alten und der neuen Zusammensetzung. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.	
8. Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss <del>der</del> den aktuellen Richtlinien «Investigation of Bioequivalence» zur Bioäquivalenz vorgelegt wird.	
9. <del>Für Humanarzneimittel nicht zutreffend.</del>	

Q.II.a.4 Änderung des Gewichts des Überzugs von Darreichungsformen zum Einnehmen oder Änderung des Gewichts von Kapselhüllen	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Feste Darreichungsform zum Einnehmen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) <del>Magensaftresistente, verändert oder verlängert freisetzende</del> Darreichungsformen, bei denen der Überzug oder die Kapselhülle für den Freisetzungsmechanismus wesentlich sind ist		1, 3, 4, 5, 6	<del>II</del> IB
c) <del>Verändert oder verlängert freisetzende</del> Darreichungsformen, bei denen der Überzug oder die Kapselhülle für den Freisetzungsmechanismus wesentlich sind			II
<b>Bedingungen</b>			
1. Das anhand von mindestens zwei Pilotchargen ermittelte Dissolutionsprofil des neuen Fertigprodukts ist mit dem des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar. Bei Phytoarzneimitteln,			

bei denen die Dissolution nicht geprüft werden kann, ist die Zerfallszeit des neuen Fertigprodukts mit der des bisherigen Fertigprodukts vergleichbar.	
2.	Der Überzug ist kein kritischer Faktor für den Freisetzungsmechanismus oder die Kontrolle anderer Qualitätsattribute.
3.	Die Fertigproduktspezifikation ist ggf. nur im Hinblick auf das Gewicht und die Abmessungen aktualisiert worden.
4.	Stabilitätsstudien gemäss ICH-Bedingungen sind an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen angelaufen und der Gesuchstellerin liegen zum Zeitpunkt der Umsetzung zufrieden stellende Stabilitätsergebnisse über mindestens drei Monate vor sowie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen werden. Die Daten werden unverzüglich der Swissmedic vorgelegt, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
<b>Dokumentation</b>	
1.	Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2.	Eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), ggf., dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufriedenstellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner eine Bestätigung, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität geprüft worden.
3.	Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
4.	Vergleichende Chargenanalysedaten und Dissolutionsprofile von mindestens zwei Pilotchargen des Fertigprodukts in der aktuellen und der beantragten Formulierung. Bei Phytoarzneimitteln, bei denen die Dissolution nicht geprüft werden kann, sollten vergleichende Zerfallsdaten vorgelegt werden.
5.	Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss der aktuellen Richtlinie «Investigation of Bioequivalence» vorgelegt wird.
6.	Erklärung, dass die Spezifikation des Fertigprodukts nur in Bezug auf Gewicht und Abmessungen aktualisiert wurde.

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

<b>Q.II.a.6 Streichung des Lösungsmittel- oder Verdünnungsbehälters aus der Packung</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		1, 2	IB
<b>Dokumentation</b>			

1. Begründung der Streichung einschliesslich einer Erklärung zu alternativen Wegen, um das Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, wie es für den unbedenklichen und wirksamen Einsatz des <b>Fertigprodukts</b> <b>Arzneimittels</b> erforderlich ist, zu beziehen.
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.

**Q.II.b) Herstellung**

<b>Q.II.b.1 Austausch oder Hinzufügung Änderung eines Herstellungsstandorts für einen Teil oder den gesamten Herstellungsprozess des Fertigprodukts (mit Ausnahme der Standorte für die Chargenfreigabe und die Chargenkontrolle/-prüfung)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Sekundärverpackung verantwortlich ist Sekundärverpackungsstandort</b>	1, 2	1, 7	IA <sub>IN</sub>
b) <b>Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Primärverpackung verantwortlich ist Primärverpackungsstandort</b>	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA <sub>IN</sub>
c) <b>Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Herstellung eines Fertigprodukts mit neuartigen oder komplexen Herstellungsprozessen verantwortlich ist Standort, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle (Qualitätskontrolle) und der Sekundärverpackung ein oder mehrere Herstellungsschritte für biologische / immunologische Arzneimittel oder für Darreichungsformen mit komplexen Herstellungsprozessen durchgeführt werden</b>			II
d) <b>Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, an dem eine Erstinspektion oder eine produktspezifische GMP Inspektion erforderlich ist</b>			II
e) <b>Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle (Qualitätskontrolle), der Primär- und Sekundärverpackung der für einen oder mehrere Herstellungsschritte des Fertigprodukts verantwortlich ist für nicht sterile Arzneimittel durchgeführt werden</b>		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
f) <b>Standort, an dem mit Ausnahme der Chargenfreigabe, der Chargenkontrolle (Qualitätskontrolle) und der Sekundärverpackung ein oder mehrere Herstellungsschritte für sterile Arzneimittel (einschliesslich aseptisch hergestellter steriler Arzneimittel) durchgeführt werden, wobei es sich nicht um biologische / immunologische Arzneimittel handelt Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Assemblierung einer</b>		1, 2, 3, 4, 7	IB

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

<b>Q.II.b.2 Änderung des Standorts für die Chargenfreigabe und für die Chargenkontrolle/-prüfung des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Hinzufügung oder Austausch oder Hinzufügung eines Standorts für die Chargenkontrolle/-prüfung (Qualitätskontrolle), der physikochemische und/oder mikrobiologische</b>	2, 3, 4, 5	1, 4	IA



<b>analytische Verfahren für das Fertigprodukt durchführt</b>			
b) <b>Hinzufügung oder Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem für die Chargenkontrolle/-prüfung, Chargenkontrollen bzw. Chargenprüfungen (Qualitätskontrolle), der ein biologisches, immunologisches oder immunochemisches analytisches Verfahren an einem biologischen / immunologischen Fertigprodukt durchgeführt durchgeführt werden, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode(n) biologische / immunologische Methoden sind</b>		1, 4, 5	<b>II IB</b>
c) <b>Hinzufügung oder Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist verantwortlichen Herstellers</b>			
1. Ohne Chargenkontrolle <b>oder</b> -prüfung (Qualitätskontrolle)	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	<b>IA<sub>IN</sub></b>
2. Mit Chargenkontrolle <b>oder</b> -prüfung, unter Anwendung von physikochemischen und/oder mikrobiologischen analytischen Verfahren für das Fertigprodukt (Qualitätskontrolle)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	<b>IA<sub>IN</sub></b>
3. Mit Chargenkontrolle <b>oder</b> -prüfung, unter Anwendung eines biologischen, immunologischen oder immunochemischen analytischen Verfahrens für ein biologisches Fertigprodukt (Qualitätskontrolle) bei einem biologischen / immunologischen Fertigprodukt, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode(n) eine biologische / immunologische / immunochemische Methoden sind		1, 4, 5, 6	<b>II IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Nicht zutreffend für die Schweiz.			
2. Der Standort verfügt über die entsprechende Bewilligung.			
3. <b>Das analytische Verfahren ist kein biologisches/immunologisches/immunochemisches Verfahren. Es handelt sich nicht um ein biologisches / immunologisches Arzneimittel.</b>			
4. Der Methodentransfer vom bisherigen Standort auf den neuen Standort bzw. auf das neue Prüflabor wurde erfolgreich abgeschlossen.			
5. Nicht zutreffend für die Schweiz.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität der Herstellerin oder des Prüflabors.			
2. <del>Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Standorte.</del>			
<b>2.</b> Nicht zutreffend für die Schweiz.			
<b>3.</b> Nicht zutreffend für die Schweiz.			
4. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich des aktualisierten Formulars <i>Herstellerangaben HMV4</i> sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			
5. <b>Die Transferprotokolle des analytischen Verfahrens (in denen die Akzeptanzkriterien vorab festgelegt sind) vom alten Standort zum neuen Standort (oder neuen Prüflabor).</b>			

**6. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.**

<b>Q.II.b.3 Änderung des Herstellungsprozesses des Fertigprodukts einschliesslich eines bei der Herstellung des Fertigprodukts verwendeten Zwischenprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
b) <b>Grössere Substanzielle Änderungen des Herstellungsprozesses des Fertigprodukts, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Fertigprodukts haben könnten</b>			II
c) <del>Das Produkt ist ein biologisches / immunologisches Fertigprodukt und die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit</del> <b>Einführung einer Nicht-Standard-Methode zur terminalen Sterilisierung</b>			II
d) <del>Einführung einer Nicht-Standard-Methode zur terminalen Sterilisierung</del> <b>Einführung oder Änderung eines Wirkstoffzuschlags</b>			II
e) <del>Einführung oder Erhöhung des Wirkstoffzuschlags</del> <b>Änderung der Haltezeit und/oder Lagerungsbedingungen eines Zwischenprodukts oder Bulkprodukts, das in der Herstellung des Fertigprodukts verwendet wird</b>		1, 6, 10	<del>II</del> <b>IB</b>
f) <del>Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses einer wässrigen Suspension zum Einnehmen</del>		<del>1, 2, 4, 6, 7, 8</del>	<del>IB</del>
<b>Bedingungen</b>			
1. Keine Veränderung des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils oder der physikalisch-chemischen Eigenschaften.			
2. <b>Die Änderung betrifft eine schnell freisetzende Darreichungsform zum Einnehmen oder eine nichtsterile Lösung</b> ; Entweder betrifft die Änderung eine schnellfreisetzende feste Darreichungsform zum Einnehmen oder eine Lösung zum Einnehmen, und das betreffende Arzneimittel ist kein biologisches / immunologisches oder Phytoarzneimittel; oder die Änderung betrifft <b>unkritische</b> Prozessparameter, <b>d.h.</b> bei denen im Rahmen einer früheren Begutachtung <b>der Swissmedic</b> festgestellt wurde, dass sie (unabhängig vom Produkttyp und/oder der Darreichungsform) keine Auswirkungen auf die Qualität des Fertigprodukts haben.			
3. Das Herstellungsprinzip sowie die einzelnen Herstellungsschritte bleiben unverändert (z. B. die Zwischenprodukte), und es gibt keine Änderungen bei den im Herstellungsprozess verwendeten Lösungsmitteln.			
4. Der derzeit genehmigte Herstellungsprozess wird durch Inprozesskontrollen überwacht, und es sind keine Änderungen (Ausweitung oder Streichung von Grenzwerten) dieser Inprozesskontrollen erforderlich.			
5. Die Spezifikationen des Fertigprodukts oder der Zwischenprodukte bleiben unverändert.			
6. Der neue Herstellungsprozess führt zu einem in allen Aspekten der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit identischen Produkt.			



7. Relevante Stabilitätsstudien gemäss <b>den einschlägigen Richtlinien</b> ICH-Bedingungen sind an mindestens einer Pilot- oder Produktionscharge angelaufen und der Gesuchstellerin liegen <del>zufrieden stellende Stabilitätsergebnisse über mindestens drei Monate vor</del> . Ferner eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen werden und dass die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
8. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Gegenüberstellung des bisher genehmigten und des beantragten Herstellungsprozesses.
2. Bei halbfesten und flüssigen Arzneimitteln, die den Wirkstoff in nichtgelöster Form enthalten: angemessene Validierung der Änderung einschliesslich einer mikroskopischen Abbildung der Partikel zur Überprüfung auf sichtbare Veränderungen der Morphologie und vergleichende Daten der Partikelgrössenverteilung mithilfe einer geeigneten Methode.
3. Bei festen Darreichungsformen: Dissolutionsprofile einer repräsentativen Produktionscharge und Vergleichsdaten zu den letzten drei Chargen nach dem bisherigen Herstellungsprozess; Chargenergebnisse zu den nächsten zwei Produktionschargen sollten auf Verlangen verfügbar sein oder vorgelegt werden, falls sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
4. Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss <b>der</b> <del>den</del> einschlägigen Richtlinien «Investigation of Bioequivalence» zur <del>Bio</del> verfügbarkeit vorgelegt wird.
5. Bei Änderungen von Prozessparametern, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie sich nicht auf die Qualität des Fertigprodukts auswirken, <b>ist eine entsprechende Erklärung im Rahmen der früher genehmigten Risikobewertung abzugeben</b> ; <del>eine im Zusammenhang mit der früher genehmigten Risikobewertung entstandene entsprechende Erklärung.</del>
6. Eine Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikationen.
7. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) zu mindestens je <b>zwei einer</b> <del>Chargen</del> , die nach dem derzeit zugelassenen und nach dem beantragten Prozess hergestellt <b>wurden</b> . <del>worden ist. Chargenergebnisse zu den nächsten zwei Produktionschargen sollten auf Verlangen verfügbar sein und vorgelegt werden, falls sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive einem Vorschlag für Abhilfemassnahmen).</del>
8. Eine Erklärung, dass die relevanten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern) <b>und</b> dass die relevanten Stabilitätsparameter bei mindestens einer Pilot- oder Produktionscharge bewertet worden sind; <del>dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Meldung zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vorlagen und dass das Stabilitätsprofil der derzeit registrierten Situation ähnlich ist</del> . Es ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen und die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
9. Eine Erklärung der Zulassungsinhaberin, dass eine Bewertung des/der betreffenden <b>Herstellungsschritte(s)</b> durchgeführt wurde und die geringfügige Änderung keine Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Fertigprodukts hat.
10. Daten zur Validierung der vorgeschlagenen Änderung der Haltezeit und/oder Lagerungsbedingungen des Zwischen- oder Bulkprodukts (mindestens zwei Chargen im Pilot- oder Produktionsmassstab).

Die Zusammensetzung des Zwischenprodukt- oder Bulkproduktbehälters sollte beschrieben und die Spezifikationen angegeben werden.  
 Wenn Chargen im Pilotmassstab vorgelegt werden, eine Zusage zur Überprüfung dieser Daten bei Chargen im Produktionsmassstab.  
 Erklärung, dass die Haltbarkeitsfrist des Fertigprodukts gemäss «Note for guidance on start of shelf-life of the finished dosage form» festgelegt wurde oder anderweitig begründet ist.

Q.II.b.4 Änderung der Chargengrösse (inkl. Chargengrossenbereich) des Fertigprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) <b>Vergrößerung</b> Erhöhung um höchstens das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
b) Verkleinerung um höchstens das Zehnfache	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
c) Die Änderung erfordert eine Bewertung der Vergleichbarkeit eines biologischen / <del>immunologischen Arzneimittels</del> <b>Fertigprodukts</b> oder die Änderung der Chargengrösse erfordert eine neue Bioäquivalenzstudie			II
d) Die Änderung bezieht sich auf alle anderen Darreichungsformen, die mit einem <b>neuartigen</b> oder komplexen Herstellungsprozess hergestellt werden			II
e) <b>Vergrößerung</b> Erhöhung oder Verkleinerung um mehr als das Zehnfache der ursprünglich genehmigten Chargengrösse für <del>schnellfreisetzende Darreichungsformen zum Einnehmen</del>		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Die Chargengrösse für ein biologisches / <del>immunologisches Arzneimittel</del> <b>Fertigprodukt</b> wird ohne Änderung des Herstellungsprozesses vergrößert oder verkleinert (z. B. Verdoppelung der Produktionslinien)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung beeinträchtigt nicht die Reproduzierbarkeit und/oder die Konsistenz des Produkts.			
2. Die Änderung betrifft <del>konventionelle</del> , schnell freisetzende Darreichungsformen zum Einnehmen oder nicht-sterile <b>Lösungen</b> <del>flüssige Darreichungsformen</del> .			
3. Änderungen von Verfahrensschritten und/oder Inprozesskontrollen sind ausschliesslich durch die Änderung der Chargengrösse bedingt, z. B. eine Anlage <del>gleichen Typs</del> anderer Grösse.			
4. Ein Validierungsplan liegt vor oder die Validierung der Herstellung wurde nach dem geltenden Plan mit mindestens drei Produktionschargen der beantragten neuen Chargengrösse und entsprechend den einschlägigen Leitlinien erfolgreich durchgeführt.			
5. Es handelt sich nicht um ein biologisches <b>Fertigprodukt</b> / <del>immunologisches Arzneimittel</del> .			
6. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen.			
7. Die Chargengrösse liegt im Bereich des Zehnfachen der Chargengrösse, die bei Erteilung der Zulassung bzw. nach einer später durchgeführten und nicht als Typs IA vereinbarten Änderung vorgesehen war.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

2.	Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens <b>zwei</b> einer Produktionscharge <sup>n</sup> , die sowohl in der bisher genehmigten als auch in der beantragten Chargengrösse hergestellt wurden <sup>n</sup> . <b>Chargenanalysedaten von 3 Chargen (sofern nicht anderweitig begründet) des biologischen Fertigprodukts sollten für die beantragte Chargengrösse verfügbar sein.</b> <del>Chargenergebnisse der beiden nächsten vollen Produktionschargen sind bei Aufforderung vorzulegen und durch die ZulassungsinhaberIn zu melden, falls sie nicht den Spezifikationen entsprechen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).</del>
3.	<del>Eine Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeitspezifikationen.</del>
3.	Wo notwendig sind die Chargennummern, die entsprechende Chargengrösse, das Herstellungsdatum der für die Validierungsstudie verwendeten Chargen (≥3) anzugeben bzw. ist der Validierungsplan (Schema) vorzulegen.
4.	Die Validierungsergebnisse liegen vor.
5.	Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens einer Pilot- oder Produktionscharge durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen). <del>Für biologische / immunologische Arzneimittel: eine Erklärung, dass eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.</del>
6.	<b>Für biologische Fertigprodukte eine Begründung, dass eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.</b>

<b>Q.II.b.5 Änderung von Inprozesskontrollen oder -grenzwerten bei der Herstellung des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Einengung Geringfügige Änderungen</b> der Inprozesskontrollgrenzwerte	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) <b>Hinzufügung einer neuen Inprozesskontrolle mit Grenzwerten und mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) <b>Streichung einer nicht signifikanten oder obsoleten Inprozesskontrolle</b>	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
d) <b>Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte</b>			II
e) <b>Ausweitung der genehmigten Inprozesskontrollgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnten</b>			II
f) <b>Hinzufügung oder Austausch Änderung eines analytischen Verfahrens</b> einer Inprozesskontrolle <del>als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</del>	2, 4, 6, 8	1, 7	IB IA
g) <b>Austausch einer Inprozesskontrolle mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>		1, 2, 3, 4, 5	IB
<b>Bedingungen</b>			

1.	Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der <b>Inprozesskontrollen</b> Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
2.	Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung <b>oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit</b> zurückzuführen <b>und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</b> , z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.
3.	Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.
4.	<b>Das analytische Verfahren</b> <del>Die Prüfmethode</del> bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert (z. B. könnte eine Änderung der Säulenlänge oder der Temperatur zulässig sein, <b>nicht jedoch ein anderer Säulentyp oder eine andere Methode</b> ).
5.	<b>Ein neues analytisches Verfahren betrifft</b> <del>Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.</del>
6.	<b>Das analytische Verfahren ist kein biologisches, immunologisches oder immunochemisches Verfahren.</b> <del>Die neue Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch).</del>
7.	Bei der Inprozesskontrolle handelt es sich nicht um einen <b>kritisches Attribut</b> kritischen Parameter wie z. B. Assay, <b>Reinheit</b> , Verunreinigungen (ausser ein <del>bestimmtes</del> Lösungsmittel wird bei der <del>Wirkstoff</del> Herstellung definitiv nicht <b>mehr</b> verwendet), kritische physikalische <b>Eigenschaften</b> <del>Merkmale</del> (z. B. Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte...), Identitätsprüfung (ausser es besteht bereits eine geeignete alternative Kontrolle), mikrobiologische Kontrolle (ausser sie ist für die spezifische Darreichungsform nicht erforderlich).
8.	Es wurden geeignete Studien gemäss den einschlägigen Leitlinien durchgeführt, um nachzuweisen, dass das aktualisierte analytische Verfahren dem früheren analytischen Verfahren zumindest gleichwertig ist.
9.	Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu minimieren.
<b>Dokumentation</b>	
1.	Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2.	Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Inprozesskontrolle und Grenzwerte.
3.	Einzelheiten zum <b>neuen analytischen Verfahren</b> Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten.
4.	Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Fertigprodukts für alle Spezifikations <b>attribute</b> parameter (bzw. drei Produktionschargen bei biologischen Arzneimitteln, wenn nicht anderweitig begründet).
5.	<del>Wo zutreffend vergleichende Dissolutionsprofile von mindestens einer Pilotcharge des Fertigprodukts, die mit den bisherigen und den neuen Inprozesskontrollen hergestellt wurde. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.</del>
5.	Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass die Inprozesskontrolle nicht signifikant bzw. veraltet ist.
6.	Begründung der neuen Inprozesskontrolle und der Grenzwerte.
7.	<b>Vergleichende Studienergebnisse oder vergleichender Analyseergebnisse, die zeigen, dass das derzeitige analytische Verfahren und das beantragte gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht für den Fall, dass ein neues analytisches Verfahren hinzugefügt wird.</b>

**Q.II.c) Kontrolle von Hilfsstoffen**

<b>Q.II.c.1 Änderung von des Spezifikationsattributs parametern und/oder der Akzeptanzkriterien - grenzwerten eines Hilfsstoffs</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Änderung Einengung innerhalb der genehmigten Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte</b>	1, 2, 4	1, 2	IA
b) <b>Hinzufügung eines neuen Spezifikationsattributs parameters mit dem entsprechenden analytischen Verfahren Prüfmethode</b>	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) <b>Streichung eines nicht signifikanten oder obsoleten Spezifikationsattributs parameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)</b>	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
d) <b>Änderung ausserhalb der genehmigten Bereichs von Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerten</b>			II
e) <b>Streichung eines Spezifikationsattributs parameters, das die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte</b>			II
f) <b>Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Produkte) eines Spezifikationsparameters mit der betreffenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems Änderung der Spezifikation für einen Hilfsstoff von einer internen auf eine Spezifikation aus einem nicht amtlichen Arzneibuch oder einem Arzneibuch eines Drittlands, wenn die Pharmacopoea Europaea oder die Pharmacopoea Helvetica keine Monographie enthält</b>		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
g) <b>Wenn die Pharmacopoea Europaea oder die Pharmacopoea Helvetica keine Monographie für den Hilfsstoff enthält, eine Änderung der Spezifikation von einer firmeneigenen auf eine Spezifikation aus einem nicht amtlichen Arzneibuch oder ein Arzneibuch eines Drittlands Austausch eines Spezifikationsattributs mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>		1, 2, 3, 4, 7	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.			
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen und ist nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems, z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung.			

3.	Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu minimieren. <del>Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.</del>
4.	<b>Das analytische Verfahren</b> Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert.
5.	<b>Ein neues analytisches Verfahren betrifft</b> <del>Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.</del>
6.	<del>Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch).</del>
6.	Die Änderung betrifft keine genotoxische Verunreinigung.
7.	Beim Spezifikations <b>attribut</b> parameter handelt es sich nicht um <b>ein kritisches Attribut</b> einen kritischen Parameter wie z. B. <b>Assay, Reinheit</b> , Verunreinigungen (ausser <b>wenn</b> ein bestimmtes Lösungsmittel <del>wird</del> bei der Hilfsstoffherstellung definitiv nicht <b>mehr</b> verwendet <del>wird</del> ), kritische physikalische <b>Eigenschaften</b> Merkmale (z. B. Partikelgrösse, Schütt- oder Stampfdichte...), Identitätsprüfung (ausser es besteht bereits eine geeignete alternative Kontrolle), <b>Wassergehalt</b> <b>oder</b> mikrobiologische Kontrolle (ausser sie ist für die spezifische Darreichungsform nicht erforderlich).
<b>Dokumentation</b>	
1.	Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2.	Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.
3.	Einzelheiten <b>zum</b> zur neuen <b>analytischen Verfahren</b> <del>Analysemethode</del> und ggf. Validierungsdaten.
4.	Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Hilfsstoffs für alle Spezifikations <b>attribute</b> parameter (bzw. drei Produktionschargen ( <b>sofern nicht anderweitig begründet</b> ) für <del>bei</del> biologische Hilfsstoffe <b>oder neue Hilfsstoffe</b> ).
5.	<del>Wo zutreffend vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts von mindestens je einer Pilotcharge mit dem Hilfsstoff, der den bisher genehmigten und den beantragten Spezifikationen entspricht. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.</del>
5.	Falls zutreffend eine Begründung, warum keine neue Bioäquivalenzstudie gemäss <b>der</b> <del>den</del> einschlägigen Richtlinien <b>«Investigation of Bioequivalence»</b> zur Bioverfügbarkeit vorgelegt wird.
6.	Begründung <b>oder</b> Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass <b>das Attribut</b> <del>der Parameter</del> nicht signifikant bzw. veraltet ist.
7.	Begründung des neuen Spezifikations <b>attributs</b> parameters und <b>der Akzeptanzkriterien</b> Grenzwerte.

<b>Q.II.c.2 Änderung <b>des analytischen Verfahrens</b> der Prüfmethode für einen Hilfsstoff</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Geringfügige Änderungen <b>eines genehmigten analytischen Verfahrens</b> einer Prüfmethode	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Streichung <b>eines analytischen Verfahrens</b> einer Prüfmethode, wenn bereits eine alternatives Prüfmethode <b>analytisches Verfahren</b> zugelassen ist	4	1	IA
c) <b>Einführung, Austausch oder wesentliche substanzielle Änderung bzw. Austausch eines</b> biologischen, immunologischen <b>oder</b> immunochemischen <b>analytischen Verfahrens</b>			II



<b>für einen Hilfsstoff Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird</b>			
<b>d) Andere Änderungen eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass <b>das die aktualisierte analytische Verfahren Prüfmethode dem der bisher genehmigten analytischen Verfahren Prüfmethode</b> zumindest gleichwertig ist.			
2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen wurden festgestellt.			
3. Die Analysemethode bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).			
4. Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch).			
4. Ein analytisches Verfahren ist für das Spezifikationsattribut noch zugelassen. Eine alternative Prüfmethode ist für den Spezifikationsparameter bereits zugelassen und wurde nicht mittels einer Meldung des Typs IA/IA <sub>IN</sub> hinzugefügt.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Beschreibung der Analysemethode, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen.			
2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass <b>das die bisher genehmigte und das die beantragte analytische Verfahren Prüfmethode</b> gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines einer neuen <b>analytischen Verfahrens Prüfmethode</b> .			

<b>Q.II.c.3 Änderung der Herkunft eines Hilfsstoffs oder eines Reagens mit TSE-Risiko, welches in der Herstellung des Wirkstoffs oder Fertigprodukts verwendet wird</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Änderung der Herkunft eines Hilfsstoffs oder eines Reagens von einem TSE-Risikomaterial zu einem Material pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>1. Für Hilfsstoffe oder Reagenzien, die nicht bei der Herstellung eines biologischen / immunologischen Wirkstoffs oder eines biologischen / immunologischen Arzneimittels verwendet werden</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>IA</b>
<b>2. Für Hilfsstoffe oder Reagenzien, die bei der Herstellung eines biologischen / immunologischen Wirkstoffs oder eines biologischen / immunologischen Arzneimittels verwendet werden</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>b) Änderung der Herkunft eines Hilfsstoffs oder eines Reagens, bei der das Risiko einer TSE Kontamination unwahrscheinlich ist</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 3</b>	<b>IA</b>



c) <del>Änderung oder Einführung eines TSE-Risikomaterials oder Austausch eines TSE-Risikomaterials gegen ein anderes TSE-Risikomaterial, Änderung der Herkunft eines TSE-Risikomaterials oder Einführung eines TSE-Risikomaterials, für das kein TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea ausgestellt wurde</del>			II
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Freigabe- und Laufzeitspezifikationen des Hilfsstoffs und des Fertigprodukts bleiben unverändert.			
2. Die Einhaltung der in der "Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products" formulierten Bedingungen muss sichergestellt werden.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			
2. Erklärung des Herstellers oder der Zulassungsinhaberin für das Material, dass es rein pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs ist.			
3. Bestätigung der Äquivalenz der Materialien und dass es keine Auswirkungen auf die Qualität des Fertigprodukts gibt. Studie über die Äquivalenz der Materialien sowie die Auswirkungen auf die Herstellung des Endmaterials und auf das Verhalten des Fertigprodukts (z. B. Dissolutionsmerkmale).			

<b>Q.II.c.4 Änderung der Synthese, Herstellung oder der Gewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten Hilfsstoffs (sofern in der Zulassungsdokumentation erwähnt) oder eines neuen Hilfsstoffs</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Geringfügige Änderung in der Synthese, Herstellung oder Gewinnung eines nicht im Arzneibuch aufgeführten Hilfsstoffs oder eines neuen Hilfsstoffs	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) <del>Die Spezifikationen oder die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hilfsstoffs, welche die Qualität des Fertigprodukts beeinflussen könnten, ändern sich</del> Änderung des Herstellungsstandorts, der Synthese, Herstellung oder Gewinnung des Hilfsstoffs, welche die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Fertigprodukts beeinflussen könnte			II
c) Streichung eines Herstellungsprozesses für einen Hilfsstoff	4, 5	1	IA
d) Der Hilfsstoff ist ein biologischer / immunologischer Stoff Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Herstellung oder Prüfung eines Hilfsstoffs verantwortlich ist, wenn dies in der Zulassungsdokumentation beschrieben werden muss		1, 2	II IB
<b>Bedingungen</b>			

1. Syntheseweg, <b>Herstellungsprozess</b> und Spezifikationen sind identisch, und es gibt keine Änderung beim qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofil (ausser bei Lösungsmittelrückständen, sofern sie innerhalb der ICH-Grenzwerte kontrolliert sind) oder bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften.
2. Adjuvanzen sind ausgeschlossen.
3. <b>Der Hilfsstoff ist kein biologischer Stoff.</b>
4. <b>Die Streichung sollte nicht aufgrund kritischer Mängel bei der Herstellung erfolgen.</b>
5. <b>Es sollte mindestens ein Herstellungsprozess verbleiben, das zuvor zugelassen wurde.</b>
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2. Chargenanalysedaten des Hilfsstoffs (in Form einer Vergleichstabelle) von mindestens zwei Chargen (mindestens im Pilotmasstab) <b>[oder 3 Produktionschargen (sofern nicht anderweitig begründet) für biologische Hilfsstoffe]</b> , die nach dem bisher genehmigten und dem beantragten Prozess <b>oder vom bisher genehmigten und vom beantragten Hersteller</b> hergestellt wurden.
3. Wo zutreffend vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts von mindestens zwei Chargen (im Minimum Pilotchargen). Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.
4. Kopie der genehmigten und ggf. der neuen Spezifikationen des Hilfsstoffs.

**Q.II.d) Kontrolle des Fertigprodukts**

<b>Q.II.d.1 Änderung des von Spezifikationsattributsparametern und/oder der Akzeptanzkriterien -grenzwerten des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Einengung der Spezifikationsgrenzwerte Änderung innerhalb der Spezifikationsakzeptanzkriterien</b>	1, 2, 4	1, 2	IA
b) <b>Einengung der Spezifikationsgrenzwerte Änderung innerhalb der genehmigten Spezifikationsakzeptanzkriterien für Arzneimittel ein Fertigprodukt, das die einer amtlichen Chargenfreigabe unterliegt</b>	1, 2, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) <b>Hinzufügung eines neuen Spezifikationsattributs parameters mit dem entsprechenden analytischen Verfahren Prüfmethode und Akzeptanzkriterien</b>	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
d) <b>Streichung eines nicht signifikanten oder obsoleten Spezifikationsattributs parameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters wie etwa von Geruch, Geschmack oder einer Identifizierungsprüfung bei einem Farb- oder Geschmacksstoff)</b>	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
e) <b>Änderung ausserhalb des genehmigten Bereichs der Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte des Fertigprodukts</b>			II
f) <b>Streichung eines Spezifikationsattributs parameters, das die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Fertigprodukts haben könnte</b>			II

<b>g) <del>Hinzufügung oder Austausch (ausgenommen sind biologische oder immunologische Produkte) eines Spezifikationsparameters einschliesslich der entsprechenden Prüfmethode als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</del></b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>IB</b>
<b>g) Anpassung der Zulassungsdokumentation an die Bestimmungen einer aktualisierten allgemeinen Monographie der Pharmacopoea Europaea zum betreffenden Fertigprodukt (*)</b>	1, 2, 4, 6	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>h) Ph. Eur. 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen wird anstelle der gegenwärtig zugelassenen Methode, entweder Ph. Eur. 2.9.5 (Gleichförmigkeit der Masse) oder Ph. Eur. 2.9.6 (Gleichförmigkeit des Gehalts) eingeführt</b>	1, 2, 8	1, 2, 4	IA
<b>i) Änderung des Prüfintervalls eines Spezifikationsattributs, von Routineprüfung auf Skip Testing / periodisches Prüfintervall und umgekehrt</b>		1, 2, 7	IB
<b>j) Austausch eines Spezifikationsattributs mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>		1, 2, 3, 4, 6	IB

**Bedingungen**

1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikations <b>akzeptanzkriterien</b> <b>grenzwerte</b> aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen soweit die begleitenden Unterlagen nicht bereits im Rahmen eines anderen Verfahrens beurteilt und genehmigt wurden.
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung <b>oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</b> , z. B. eine neue unqualifizierte Verunreinigung oder eine Änderung der <b>Akzeptanzkriterien Grenzwerte</b> für die Gesamtverunreinigung.
3. Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu <b>minimieren</b> . <del>Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Grenzwerte.</del>
4. <b>Das analytische Verfahren</b> <del>Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert.</del>
5. <b>Ein neues analytisches Verfahren betrifft</b> <del>Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.</del>
<del>6. Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet.</del>
<b>6.</b> Die Änderung betrifft nicht die Verunreinigungen (einschliesslich genotoxische Verunreinigungen) oder die Dissolution.
<del>7. Die Änderung betrifft die Anpassung der Grenzwerte für mikrobiologische Kontrollen an das geltende Arzneibuch; die gegenwärtig registrierten Grenzwerte für mikrobiologische Kontrollen (aktuelle Situation) stehen im Einklang mit der Situation vor Januar 2008 (vor der Harmonisierung); die Änderung sieht keine zusätzlichen spezifizierten Kontrollen vor, die über die Anforderungen des Arzneibuchs an die jeweilige Darreichungsform hinaus gehen, und die beantragten Kontrollen stehen im Einklang mit der harmonisierten Monographie.</del>
<b>7.</b> Beim Spezifikations <b>attribut</b> parameter bzw. Gesuch für die spezifische Darreichungsform handelt es sich nicht um einen <b>kritisches Attribut</b> kritischen Parameter wie z. B. <b>Identität</b> , Assay,

<p><b>Reinheit</b>, Verunreinigungen (ausser ein <del>bestimmtes</del> Lösungsmittel wird bei der Fertigproduktherstellung definitiv nicht <b>mehr</b> verwendet), kritische physikalische <b>Eigenschaften Merkmale</b> (z. B. Härte und Friabilität der nicht befilmten Tablette, Abmessungen), eine für die jeweilige Darreichungsform gemäss den allgemeinen Vorschriften der Pharmacopoea Europaea („General Notices“) erforderliche Prüfung oder ein <b>Antrag auf Skip Testing</b> <del>Gesuch zur Änderung der Häufigkeit von Prüfungen</del>.</p>
<p>8. Die beantragte Kontrolle steht vollständig im Einklang mit Tabelle 2.9.40.-1 der Ph. Eur. Monographie 2.9.40. Sie umfasst nicht den alternativen Vorschlag, die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen aufgrund der Gleichförmigkeit der Masse zu prüfen <b>anstelle der statt</b>-Prüfung aufgrund der Gleichförmigkeit des Gehalts, wenn <b>letzteres</b> <del>dies</del> nach Tabelle 2.9.40.-1 vorgesehen ist.</p>
<p><b>Dokumentation</b></p>
<p>1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.</p>
<p>2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.</p>
<p>3. Einzelheiten <b>zum</b> zur neuen <b>analytischen Verfahren</b> <del>Analyse</del>methode und ggf. Validierungsdaten.</p>
<p>4. Chargenanalysedaten von zwei Produktionschargen des Fertigprodukts für alle Spezifikations<b>attribute</b> <del>parameter</del> (bzw. drei Produktionschargen <b>für</b> bei biologischen <b>Produkte</b> Arzneimitteln, <b>sofern</b> <del>wenn</del> nicht anderweitig begründet).</p>
<p>5. Ggf. <del>vergleichende Dissolutionsprofile des Fertigprodukts zu mindestens einer Pilotcharge, die die bisher genehmigten und die beantragten Spezifikationen erfüllt. Bei Phytoarzneimitteln reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.</del></p>
<p>5. Begründung <b>oder</b> Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass <b>das Attribut</b> <del>der Parameter</del> nicht signifikant bzw. veraltet ist.</p>
<p>6. Begründung des neuen Spezifikations<b>attributs</b> <del>parameter</del> und der <b>Akzeptanzkriterien</b> <del>Grenzwerte</del>.</p>
<p>7. Begründung der Zulassungsinhaberin für die Änderung des Prüfintervals des Spezifikationsattributs. Ein Wechsel von der Routineprüfung auf Skip Testing / periodisches Prüfintervall ist gerechtfertigt, wenn der Herstellungsprozess unter Kontrolle ist und durch eine ausreichende Menge an historischen Daten gestützt wird, die mit der Spezifikation übereinstimmen. Ein Wechsel von Skip Testing / periodischem Prüfintervall zur Routineprüfung sollte durch analytische Daten gestützt werden, die belegen, dass die periodisch geprüfte Spezifikation die genehmigten Akzeptanzkriterien nicht erfüllt.</p>
<p>(*) Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, der Swissmedic über eine <b>aktualisierte angepasste generelle</b> Monographie der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica zu informieren, wenn in der Zulassungsdokumentation eines zugelassenen <b>Fertigprodukts</b> <del>Arzneimittels</del> auf die „aktuelle Ausgabe“ <del>der Ph. Eur.</del> verwiesen wird. Diese Änderung gilt daher für Fälle, in denen in der Zulassungsdokumentation nicht auf die <b>aktualisierte angepasste</b> Monographie des Arzneibuchs hingewiesen wurde und in denen die Änderung ausdrücklich vorgenommen wird, um den Verweis auf die aktuelle Ausgabe aufzunehmen.</p>

Q.II.d.2 Änderung <b>des analytischen Verfahrens</b> der <b>Prüfmethode</b> für das Fertigprodukt	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Geringfügige <b>Änderungen einer eines</b> genehmigten <b>analytischen Verfahrens</b> <b>Prüfmethode</b>	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Streichung <b>eines analytischen Verfahrens</b> einer <b>Prüfmethode</b> , wenn <b>ein alternatives Verfahren</b> bereits eine <del>alternative</del> <b>Prüfmethode</b> zugelassen ist	4	1	IA

c) <b>Einführung, Austausch oder wesentliche Änderung eines biologischen, immunologischen oder immunochemischen analytischen Verfahrens für ein Fertigprodukt</b> <del>Substanzielle Änderung bzw. Austausch einer biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens verwendet wird oder Austausch einer biologischen Referenzsubstanz, die nicht durch ein genehmigtes Protokoll abgedeckt ist</del>			II
d) <b>Andere Änderungen eines analytischen Verfahrens einer Prüfmethode</b> (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung)		1, 2	IB
e) <b>Anpassung des analytischen Verfahrens der Prüfmethode</b> an die aktualisierte allgemeine Monographie der Pharmacopoea Europaea	2, 3, 5, 6	1	IA
f) <b>Änderung zur Übereinstimmung Konformität mit der Pharmacopoea Europaea und zur Streichung des Verweises auf das die veraltete interne analytische Verfahren Prüfmethode und die Nummer dieses analytischen Verfahrens dieser Prüfmethode (*)</b>	2, 3, 5, 6	1	IA

**Bedingungen**

1. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass **das die aktualisierte analytische Verfahren Prüfmethode dem der bisher genehmigten analytischen Verfahren Prüfmethode** zumindest gleichwertig ist.
2. Es wurden keine Änderungen der Grenzwerte für die Gesamtverunreinigung vorgenommen und keine neuen unqualifizierten Verunreinigungen wurden festgestellt.
3. Die Analyseverfahren bleibt grundsätzlich unverändert (z. B. andere Säulenlänge oder Temperatur, aber keine andere Säulenart oder Methode).
4. **Ein alternatives analytisches Verfahren ist für das Spezifikationsattribut bereits zugelassen.** Die Prüfmethode ist weder eine biologische / immunologische / immunochemische Methode noch eine Methode, die ein biologisches Reagens verwendet (dies gilt nicht für die mikrobiologischen Standardmethoden nach dem Arzneibuch).
5. **Das** Die zugelassene **analytische Verfahren Prüfmethode** nimmt bereits auf die allgemeine Monographie der Pharmacopoea Europaea Bezug und die Änderungen sind geringfügiger Natur und erfordern eine Anpassung des technischen Dossiers.
6. **Das analytische Verfahren ist kein biologisches/immunologisches/immunochemisches Verfahren.**

**Dokumentation**

1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, einschliesslich einer Beschreibung der Analyseverfahren, einer Zusammenfassung der Validierungsdaten und ggf. überarbeiteter Spezifikationen für Verunreinigungen.
2. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass **das die bisher genehmigte und das die beantragte analytische Verfahren Prüfmethode** gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines einer neuen analytischen Verfahrens Prüfmethode, es sei denn, das neue analytische Verfahren wird als alternatives Verfahren zu einem bestehenden Verfahren hinzugefügt.

\* Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, der Swissmedic über eine angepasste Monographie der Pharmacopoea Europaea zu informieren, wenn in der Zulassungsdokumentation eines zugelassenen Arzneimittels auf die „aktuelle Ausgabe“ verwiesen wird.

<b>Q.II.d.3 Änderungen im Zusammenhang mit der Einführung einer Echtzeit-Freigabeprüfung oder parametrischen Freigabe in der Herstellung des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Einführung, Ersatz oder wesentliche Änderung einer Echtzeit-Freigabeprüfung</b>			<b>II</b>

**Q.II.e) Behälterverschlussssystem**

<b>Q.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) <b>Änderung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung eines genehmigten Behälters</b>			
1. <b>Feste Darreichungsformen</b>	<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 5</b>	<b>IA</b>
2. <b>Halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsform</b>		<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>IB</b>
3. <b>Sterile flüssige Fertigprodukte Arzneimittel und biologische / immunologische Arzneimittel</b>			<b>II</b>
4. <b>Die Änderung betrifft eine weniger schützende Verpackung und geht einher mit geänderten Lagerungsbedingungen und/oder einer Verkürzung der Haltbarkeitsfrist</b>			<b>II</b>
b) <b>Änderung des Behältertyps oder Aufnahme eines neuen Behälters (*)</b>			
1. <b>Feste, halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsformen</b>		<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>IB</b>
2. <b>Sterile Fertigprodukte Arzneimittel und biologische / immunologische Arzneimittel</b>			<b>II</b>
c) <b>Streichung eines Behälters</b>			
1. <b>Streichung einer Primärverpackung, die nicht zu einer vollständigen Streichung einer Stärke oder einer Darreichungsform führt</b>	<b>4</b>	<b>1, 6</b>	<b>IA</b>

**Bedingungen**

1. Die Änderung betrifft nur denselben Typ von Verpackung/Behälter (z. B. Blister zu Blister).
2. Das beantragte Verpackungsmaterial ist dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig.
3. Relevante Stabilitätsstudien sind unter ICH-Bedingungen angelaufen, relevante Stabilitätsparameter sind in mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen bewertet worden, und der Gesuchstellerin liegen zum Zeitpunkt der Umsetzung zufrieden stellende Stabilitätsdaten über mindestens drei Monate vor. Ist die beantragte Verpackung widerstandsfähiger als die bisher genehmigte Verpackung (z. B. dickere Blisterverpackung), müssen die Stabilitätsdaten über drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschliessen, und die Daten sind unverzüglich der Swissmedic vorzulegen, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).



4. Die verbleibenden Aufmachungen des Produkts müssen den in der Fachinformation enthaltenen Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen.
5. Das Fertigprodukt ist kein biologisches Fertigprodukt.
6. Das Fertigprodukt ist nicht steril.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex-te.
<del>2. Angemessene Daten über die neue Verpackung (Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit beispielsweise für O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, Feuchtigkeit).</del>
2. Angemessene Daten über die neue Verpackung (Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit beispielsweise für O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , Feuchtigkeit). Ggf. ist nachzuweisen ein Nachweis dafür, dass es zu keiner Wechselwirkung zwischen dem Inhalt und dem Verpackungsmaterial kommt (also z. B. zu keiner Migration von Bestandteilen des beantragten Materials in den Inhalt und zu keinem Verlust von Bestandteilen des Produkts an die Verpackung); ferner eine Bestätigung, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den Vorgaben der Bedarfsgegenständeverordnung (SR 817.023.21) entspricht.
3. Eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), und ggf., dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. Ferner ist zu bestätigen, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
4. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
5. Ggf. Gegenüberstellung der Spezifikationen der bisher genehmigten und der beantragten Primärverpackung.
<del>7. Nicht zutreffend für die Schweiz.</del>
6. Erklärung, dass die verbleibenden Packungsgrössen der in der Fachinformation genehmigten Dosierungsanweisung und Behandlungsdauer entsprechen und angemessen sind.
(*) Anmerkung zu Q.II.e.1.b): Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist.

B.II.e.4 Q.II.e.2 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behälters oder des Verschlusses (Primärverpackung) des Fertigprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Nichtsterile Fertigprodukte Arzneimittel	1, 2, 3	1, 3	IA
<del>b) Die Änderung der Form oder der Abmessungen betrifft einen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials und könnte erhebliche Auswirkungen auf die Verabreichung,</del>			II



<b>Verwendung, Sicherheit oder Stabilität des Fertigprodukts haben</b>			
<b>b) Sterile Fertigprodukte Arzneimittel</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Keine Änderung der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung des Behälters.			
2. Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der sich auf die Abgabe, Verabreichung, <b>Verwendung</b> , Sicherheit oder Haltbarkeit des Fertigprodukts auswirkt.			
3. Bei einer Änderung des Kopfraums oder der Oberflächen/Volumen Verhältnisses sind Stabilitätsstudien entsprechend den einschlägigen Leitlinien angelaufen, die relevanten Stabilitätsparameter wurden an mindestens <b>einer</b> <del>zwei</del> -Pilot- oder Produktionschargen ( <del>bzw. an mindestens drei bei biologischen / immunologischen Arzneimitteln</del> ) bewertet und der Gesuchstellerin liegen zufrieden stellende Stabilitätsergebnisse über mindestens drei Monate ( <del>bzw. mindestens 6 bei biologischen / immunologischen Arzneimitteln</del> ) vor. Ferner eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen werden und dass die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung, einer detaillierten Zeichnung und Angabe der Zusammensetzung des Behälterverschlussmaterials sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			
<del>2. Nicht zutreffend für die Schweiz.</del>			
<b>2.</b> Bei <del>terminal-sterilisierten</del> , sterilen Produkten sind Revalidierungsstudien durchgeführt worden. Ggf. sind die Nummern der in den Revalidierungsstudien verwendeten Chargen anzugeben.			
<b>3.</b> Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Oberflächen/Volumen Verhältnisses eine Erklärung, dass die geforderten Stabilitätsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (unter Angabe der betreffenden Chargennummern), <b>und</b> ggf., dass der Gesuchstellerin zum Zeitpunkt der Umsetzung einer Änderung des Typs IA bzw. zum Zeitpunkt der Einreichung einer Änderung des Typs IB die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Stabilität ( <b>mindestens drei Monate Stabilitätsergebnisse für mindestens eine Charge im Pilot- oder Produktionsmassstab</b> ) vorlagen und dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf ein Problem hindeuteten. <b>Ferner eine</b> <del>Eine</del> Bestätigung, dass die Studien abgeschlossen und die Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).			

<b>B.II.e.6 Q.II.e.3 Änderung eines Bestandteils des (Primär-) Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigprodukts nicht in Kontakt kommt (Farbe des Flip-off-Verschlusses, Farbringcode auf Ampullen) Änderung des Nadelschutzes (anderer Kunststoff) usw.)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Änderung, die sich auf die Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte auswirkt</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>b) Änderung, die sich nicht auf die Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte auswirkt</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Bedingungen</b>			

1. Die Änderung betrifft keinen Teil des Verpackungsmaterials, der sich auf die Abgabe, Verabreichung, Verwendung, Sicherheit oder Haltbarkeit des Fertigprodukts auswirkt.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.

B.II.e.2 Q.II.e.4 Änderung der Spezifikationsattribute parameter-und/oder Spezifikations Akzeptanzkriterien grenzwerte für die Primärverpackung des Fertigprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Einengung Änderung der Spezifikationsakzeptanzkriterien grenzwerte	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung eines neuen Spezifikationsattributs parameters mit dem der entsprechenden analytischen Verfahren Prüfmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
c) Streichung eines nicht signifikanten oder obsoleten Spezifikationsattributs (parameters (z. B. Streichung eines veralteten Parameters)	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
d) Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsattributs parameters als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems mit dem entsprechenden analytischen Verfahren		1, 2, 3	IB

<b>Bedingungen</b>
1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Begutachtungen (z. B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) zurückzuführen.
2. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung zurückzuführen oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen und ist auch nicht das Ergebnis eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems.
3. Alle Änderungen erfolgen innerhalb der derzeit genehmigten Akzeptanzkriterien Grenzwerte.
4. Das analytische Verfahren Die Prüfmethode bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert.
5. Ein neues analytisches Verfahren betrifft Bei einer neuen Prüfmethode handelt es sich weder um eine neuartige Nicht-Standardtechnik noch um eine Standardtechnik, die auf neuartige Weise eingesetzt wird.
6. Die Änderung steht nicht im Zusammenhang mit einer Überarbeitung der Kontrollstrategie mit der Absicht, die Prüfung von Parametern und Attributen (kritisch oder nicht kritisch) zu minimieren.

<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.
3. Einzelheiten zum zur neuen analytischen Verfahren Analyseverfahren und ggf. Validierungsdaten.
4. Chargenanalysedaten von zwei Chargen der Primärverpackung für alle Spezifikationsparameter.
4. Begründung oder Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass das Spezifikationsattribut der Parameter nicht signifikant bzw. veraltet ist.

5. Begründung des neuen Spezifikationsattributs parameters und der Akzeptanzkriterien Grenzwerte.
---

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

B.II.e.5 Q.II.e.6 Änderung der Packungsgrösse des Fertigprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Einführung einer neuen Packungsgrösse oder Änderung der Anzahl der Einheiten (z. B. Tabletten, Ampullen) in einer Packung	Diese Änderung ist als regulatorische Änderung E.102 einzureichen		
1. Änderung innerhalb des Bereichs der derzeit genehmigten Packungsgrössen			
2. Änderung ausserhalb des Bereichs der derzeit genehmigten Packungsgrössen			

b) Streichung einer oder mehrerer Packungsgrössen	Diese Änderung ist als regulatorische Änderung E.103 einzureichen		
c) Änderung des Füllgewichts oder des Füllvolumens steriler parenteraler <b>Fertigprodukte</b> <del>Arzneimittel</del> mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) (*) <del>einschliesslich biologischer oder immunologischer parenteraler Arzneimittel</del>			II
d) Änderung des Füllgewichts oder Füllvolumens nichtparenteraler Arzneimittel mit Mehrfachdosen (oder einer Einzeldosis, teilweise Verwendung) (*)		1, 2, 3	IB
e) <b>Hinzufügung oder Änderung einer Kalenderpackung für eine Packungsgrösse, die in der Zulassungsdokumentation bereits zugelassen ist</b>	<b>Diese Änderung ist als regulatorische Änderung E.102 einzureichen</b>		
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex-te.			
2. Begründung der neuen/verbleibenden Packungsgrösse, aus der hervorgeht, dass die neue/verbleibende Grösse den genehmigten Dosierungsanweisungen und der genehmigten Behandlungsdauer gemäss der Fachinformation entspricht.			
3. Erklärung, dass bei Produkten, bei denen Stabilitätsparameter betroffen sein könnten, Stabilitätsstudien nach den einschlägigen Richtlinien durchgeführt werden; Daten sind nur dann zu melden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).			
(*) Anmerkung <b>zu Q.II.e.6.c) und d)</b> : Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen der Dosisstärke des <b>Fertigprodukts</b> <del>Arzneimittels</del> ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist.			

<b>Q.II.e.7 Änderung des Herstellers, des Sterilisationsprozesses oder des Lieferanten von Verpackungskomponenten oder Verabreichungsvorrichtungen (sofern in der Zulassungsdokumentation erwähnt)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Streichung eines Lieferanten	4	4	IA
a) Hinzufügung oder Austausch eines <b>Herstellers</b> oder Lieferanten	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Sterilisation von Verpackungskomponenten verantwortlich ist, und/oder eine Änderung des <b>Sterilisationsprozesses</b>		3, 4	IB
c) Alle Änderungen bei Lieferanten von Spacern für Dosierinhalatoren			II
<b>Bedingungen</b>			

1. Keine Streichung <b>einer</b> von Verpackungskomponenten oder Verabreichungsvorrichtungen.
2. Die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verpackungskomponenten / Verabreichungsvorrichtung und die Designspezifikationen <b>en</b> bleiben unverändert.
3. Die Spezifikationen und <b>das analytische Verfahren zur Qualitätskontrolle</b> die Qualitätskontrollmethode sind zumindest gleichwertig.
4. Ggf. bleiben die Sterilisierungsmethode und die Sterilisierungsbedingungen unverändert.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2. <del>Nachweis der CE-Kennzeichnung bei Vorrichtungen für Medizinprodukte.</del>
2. Ggf. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.
3. Beschreibung der Sterilisationsmethode und des Sterilisationszyklus. Eine Validierung des Sterilisationszyklus sollte vorgelegt werden, wenn der Sterilisationszyklus nicht die in der Ph. Eur. angegebenen Referenzbedingungen verwendet.
4. Nachweis, dass die Sterilisation gemäss GMP und/oder einschlägigen ISO-Normen durchgeführt und validiert wurde, gemäss «Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container».

<b>Q.II.e.8 Änderung einer Sekundärverpackungskomponente des Fertigprodukts (einschliesslich Austausch, Hinzufügung oder Streichung), sofern in der Zulassungsdokumentation erwähnt</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Sekundärverpackung spielt keine funktionale Rolle für die Stabilität des Fertigprodukts, oder wenn doch, bietet sie nicht weniger Schutz als die zugelassene.			
2. Die geänderte Verpackungskomponente muss für die Lagerung des Fertigprodukts unter den zugelassenen Bedingungen geeignet sein.			
3. Die Änderung sollte nicht auf kritische Mängel der früheren Verpackungskomponente zurückzuführen sein.			
4. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder Lagerung des Fertigprodukts zurückzuführen.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

**Q.II.f) Stabilität**

<b>Q.II.f.1 Änderung der Haltbarkeitsfrist oder der Lagerungsbedingungen des Fertigprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Verkürzung der Haltbarkeitsfrist des Fertigprodukts</b>			
1. In der Verkaufsverpackung	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
2. Nach Anbruch	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
3. Nach Verdünnung oder Rekonstitution	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>b) Verlängerung der Haltbarkeitsfrist des Fertigprodukts</b>			
1. In der Verkaufsverpackung (gestützt auf Echtzeitdaten, die vollständig dem genehmigten Stabilitätsprüfplan entsprechen)	<b>3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IB IA<sub>IN</sub></b>

2. Nach Anbruch (gestützt auf Echtzeitdaten)		1, 2, 3	IB
3. Nach Verdünnung oder Rekonstitution (gestützt auf Echtzeitdaten)		1, 2, 3	IB
4. Verlängerung der Haltbarkeitsfrist <b>des Fertigprodukts</b> auf der Grundlage einer Extrapolation <b>oder Stabilitätsmodellierung von Stabilitätsdaten</b> , die nicht den <b>einschlägigen Stabilitätsleitlinien entspricht</b> ICH-Leitlinien entsprechen (*)			II
5. Verlängerung der Haltbarkeitsfrist eines biologischen / immunologischen <b>des Fertigprodukts</b> Arzneimittels <b>gemäss einem genehmigten Stabilitätsprüfplan auf der Grundlage einer Extrapolation von Stabilitätsdaten gemäss den einschlägigen Stabilitätsleitlinien</b>		1, 2, 3	IB
c) Änderung der Lagerungsbedingungen für ein biologisches / immunologische <b>Fertigprodukt</b> Arzneimittel, wenn die <b>Stabilitätsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Stabilitätsprüfplan durchgeführt wurden</b>			II
d) Änderung der Lagerungsbedingungen des Fertigprodukts oder des verdünnten / rekonstituierten Produkts		1, 2, 3	IB
e) Änderung eines genehmigten <b>Stabilitätsprüfplans des Fertigprodukts</b>	1, 2	1, 4	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung ist nicht auf unerwartete Ereignisse während der Herstellung oder auf Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit zurückzuführen.			
2. Die Änderung geht nicht mit einer Ausweitung der Akzeptanzkriterien der geprüften Parameter, einer Streichung von stabilitätsindizierenden Parametern oder einer Reduzierung der Häufigkeit einer Prüfung einher.			
3. <b>Stabilitätsstudien wurden gemäss einem derzeit genehmigten Stabilitätsprüfplan durchgeführt. Es werden Echtzeitdaten eingereicht. Alle Chargen erfüllen zu jedem Zeitpunkt die vorab festgelegten Spezifikationen. Es wurden keine unerwarteten Trends beobachtet.</b>			
4. <b>Das Produkt ist kein biologisches Fertigprodukt.</b>			
5. <b>Das Produkt ist eine schnell freisetzende Filmtablette.</b>			
6. <b>Das Produkt ist nicht auf der «Union list of critical medicine» oder der «Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel (SR 531.215.32)» aufgeführt (falls zutreffend).</b>			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation. Die betreffenden Angaben enthalten die Ergebnisse angemessener <b>Echtzeit-Stabilitätsstudien (über die gesamte Laufzeit)</b> , die gemäss den einschlägigen Stabilitätsrichtlinien an <b>drei mindestens zwei Pilotchargen (*)</b> des Fertigprodukts im zugelassenen Verpackungsmaterial und/oder <b>zwei Chargen</b> nach Anbruch oder Rekonstitution durchgeführt wurden. Ggf. sind die Ergebnisse geeigneter mikrobiologischer Prüfungen vorzulegen.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			
3. Kopie der genehmigten Laufzeitspezifikationen des Fertigprodukts und ggf. Spezifikationen nach Verdünnung/Rekonstitution oder nach Anbruch.			



4. Begründung der beantragten Änderungen.
* Anmerkung: Extrapolation nicht anwendbar bei biologischen / immunologischen Arzneimitteln. (*) Pilotchargen können vorbehaltlich der Zusage akzeptiert werden, dass die Laufzeit an Produktionschargen überprüft wird.

#### Q.II.g) **Zusätzliche regulatorische Instrumente** ~~Design-Space und Change-Management-Protokoll nach der Zulassung~~

Q.II.g.1 Einführung eines neuen Design-Space oder Erweiterung eines zugelassenen Design-Space für das Fertigprodukt, die Folgendes betrifft:	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) <b>Neuer Design-Space für einen</b> <del>Einen oder mehrere Herstellungsschritte des Fertigprodukts einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder analytischen Verfahren Prüfmethoden</del>		1, 2, 3	II
b) <b>Neuer Design-Space (method operable design range (MODR)) für ein analytisches Verfahren für einen Hilfsstoff, ein Zwischenprodukt und/oder das Fertigprodukt</b>		1, 2, 3	IB
c) <b>Änderungen oder Erweiterung eines genehmigten Design-Space für das Fertigprodukt und/oder ein analytisches Verfahren Prüfmethoden für Hilfsstoffe, Zwischenprodukte und/oder das Fertigprodukt</b>		1, 2, 3	II-IB
<b>Dokumentation</b>			
1. <b>Der Design-Space wurde in Übereinstimmung mit den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Richtlinien entwickelt.</b> Die Ergebnisse von Produkt- und Prozessentwicklungsstudien (einschliesslich Risikobewertung und ggf. multivariate Studien) belegen, dass ein systematisches <del>mechanistisches</del> Verständnis von Materialeigenschaften und Prozessparametern für die kritischen Qualitätseigenschaften des Fertigprodukts erreicht worden ist.			
2. <del>Tabellarische Beschreibung des Design-Space</del> <b>in tabellarischer Form und/oder in Form einer mathematischen Gleichung, einschliesslich der</b> <del>mit den Variablen (Materialeigenschaften und Prozessparameter, wie jeweils wenn zutreffend) und mit</del> ihren beantragten Bereichen <b>und Grenzen.</b>			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

Q.II.g.2 Einführung eines Change-Management-Protokolls für das Fertigprodukt nach der Zulassung <b>(PACMP)</b>	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
		1, 2, 3	II
<b>Dokumentation</b>			
1. Detaillierte Beschreibung der beantragten Änderung.			
2. Change-Management-Protokoll für das Fertigprodukt.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

Q.II.g.3 Streichung eines genehmigten Change-Management-Protokolls <b>(PACMP)</b> für das Fertigprodukt	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>



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

<b>Q.II.g.4 Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls (PACMP)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Grössere Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls			II
b) Geringfügige Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls, die sich nicht auf die im Protokoll beschriebene Strategie nicht verändern auswirken		1	IB
<b>Dokumentation</b>			
1. Eine Erklärung, dass die Änderungen die im Protokoll festgelegte Gesamtstrategie nicht verändern und nicht über das derzeit genehmigte Protokoll hinausgehen. Eine Erklärung, dass alle Änderungen innerhalb der derzeit zugelassenen Grenzwerte erfolgen; ferner eine Erklärung, dass für biologische / immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.			

<b>Q.II.g.5 Implementierung vorgesehener Änderungen eines genehmigten Change-Management-Protokolls (PACMP)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Die Implementierung der Änderung erfordert keine weiteren unterstützenden Daten Implementierung vorgesehener Änderungen eines PACMP via Typ IA Änderung	1	1, 2, 3, 4	IA IA <sub>IN</sub>
b) Die Implementierung der Änderung erfordert weitere unterstützende Daten Implementierung vorgesehener Änderungen eines PACMP via Typ IA <sub>IN</sub> Änderung	2	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub> IB
c) Implementierung vorgesehener Änderungen eines PACMP via Typ IB Änderung der Änderung für ein biologisches / immunologisches Arzneimittel		1, 2, 3, 4	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die beantragte Änderung wurde vollständig gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll vorgenommen, die innerhalb von 12 Monaten nach ihrer Umsetzung gemeldet werden muss, was eine sofortige Meldung nach Umsetzung der Änderung erfordert.			
2. Die beantragte Änderung wurde vollständig gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll vorgenommen, die sofort nach ihrer Umsetzung gemeldet werden muss.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Verweis auf das genehmigte Change-Management-Protokoll.			
2. Erklärung, dass die Änderung nach dem genehmigten Change-Management-Protokoll erfolgt ist und dass die Studienergebnisse die Akzeptanzkriterien des Protokolls erfüllen. (*) ferner eine			

Erklärung, dass für biologische / immunologische Arzneimittel eine Bewertung der Vergleichbarkeit nicht erforderlich ist.
3. Ergebnisse der durchgeführten Studien und alle anderen unterstützenden Unterlagen gemäss dem genehmigten Change-Management-Protokoll durchgeführten Studien.
4. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
5. <del>Kopie der genehmigten Spezifikationen des Fertigprodukts.</del>
(*) Anmerkung: Falls die Akzeptanzkriterien und/oder andere Bedingungen im Protokoll nicht erfüllt sind, kann die Änderung nicht als Änderung dieser Kategorie durchgeführt werden und sollte stattdessen als Änderung der zutreffenden Kategorie ohne PACMP eingereicht werden.

Q.II.g.6 Einführung eines Produkt-Lebenszyklus-Management Dokuments (PLCM) für das Fertigprodukt	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
		1, 2, 3	II
<b>Dokumentation</b>			
1. Der Inhalt des Produkt-Lebenszyklus-Management Dokuments wurde in Übereinstimmung mit den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Richtlinien entwickelt. Ergebnisse aus Studien zur Produkt-, Prozess- und analytischen Entwicklung (einschliesslich Risikobewertung und ggf. multivariater Studien), die belegen, dass ein systematisches Verständnis dafür erreicht wurde, wie sich Materialeigenschaften und Prozessparameter auf die kritischen Qualitätseigenschaften des Fertigprodukts auswirken.			
2. Das Dokument zum Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument enthält eine tabellarische Beschreibung der Materialeigenschaften, Qualitätsmerkmale und Prozessparameter (oder Parameter für analytische Verfahren), ihrer beantragten Grenzwerte und Bereiche sowie der zukünftigen Änderungstypen.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

Q.II.g.7 Änderungen für das Fertigprodukt in Übereinstimmung mit einem genehmigten Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument (PLCM)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
d) Grössere Änderung des Fertigprodukts in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM		1, 2, 3	II
e) Geringfügige Änderung des Fertigprodukts in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM	1	1, 2, 3	IA
f) Geringfügige Änderung des Fertigprodukts in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM	2	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
g) Geringfügige Änderung des Fertigprodukts in Übereinstimmung mit einem genehmigten PLCM		1, 2, 3	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung wurde im Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument als Typ IA Änderung vorgesehen, die innerhalb von 12 Monaten nach der Umsetzung gemeldet werden muss.			
2. Die Änderung wurde im Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument als eine Typ IA <sub>IN</sub> Änderung vorgesehen, die sofort nach ihrer Umsetzung gemeldet werden muss.			
<b>Dokumentation</b>			

1. Eine Zusammenfassung und Begründung der beantragten Änderung(en), in der die bisher genehmigte und die beantragte Situation klar beschrieben werden, sowie unterstützende Unterlagen.
2. Ein aktualisiertes Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument (PLCM) mit den geänderten relevanten Abschnitten.
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.

<b>Q.II.g.8 Änderungen eines genehmigten Produkt-Lebenszyklus-Management Dokuments (PLCM) für das Fertigprodukt</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Grössere Änderungen eines genehmigten PLCM</b>			<b>II</b>
<b>b) Geringfügige Änderungen eines genehmigten PLCM</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Eine Zusammenfassung und Begründung der vorgeschlagenen Änderung(en), in der die bisher genehmigte und die beantragte Situation klar beschrieben werden, sowie unterstützende Unterlagen.			
2. Ein aktualisiertes Produkt-Lebenszyklus-Management Dokument (PLCM) mit den geänderten relevanten Abschnitten.			
3. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			

**Q.II.h) Adventitious Agents Safety**

<b>Q.II.h.1 Aktualisierung der Informationen im Kapitel 3.2.A.2 "Adventitious Agents Safety Evaluation"</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Studien zu Herstellungsschritten, die das erste Mal bezüglich «Adventitious Agents» untersucht wurden</b>			<b>II</b>
<b>b) Austausch obsoleter Studien zu Herstellungsschritten im Zusammenhang mit «Adventitious Agents», die bereits in der Zulassungsdokumentation vorhanden waren</b>			
<b>1. Mit Änderung der Risikobewertung, die zu einem höheren Risiko führt</b>			<b>II</b>
<b>2. Mit Änderung der Risikobewertung, die zu einem gleichen oder geringeren Risiko führt</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>3. Ohne Änderung der Risikobewertung</b>		<b>1, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich der Einführung der neuen Studien zur Untersuchung der Eignung von Herstellungsschritten zur Inaktivierung / Reduzierung von «Adventitious Agents».			
2. Begründung, dass die Studien die Risikobewertung ändern, was zu einem gleichwertigen oder geringeren Risiko führt. <del>Begründung dafür, dass die Studien sich nicht auf die Risikobewertung auswirken.</del>			
3. Ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltex-te.			
4. Begründung, dass die Studien die Risikobewertung nicht verändern.			

## 1.2.3 Q.III. CEP/TSE/Monographien

Q.III.1 Vorlage eines neuen oder aktualisierten Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea oder Streichung eines Eignungszertifikats der Pharmacopoea Europaea: - für einen Wirkstoff, - für einen bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoff, Reagens, Zwischenprodukt oder - für einen Hilfsstoff	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea gemäss der zutreffenden Ph. Eur. Monographie (*)			
1. Neues <b>Eignungszertifikat (CEP)</b> eines bereits zugelassenen Herstellers ( <b>einschliesslich Ersatz oder Hinzufügung</b> )	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Aktualisiertes Zertifikat eines bereits zugelassenen Herstellers <b>Aktualisierung eines zugelassenen Eignungszertifikats (CEP)</b>	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4	IA
3. Neues Zertifikat eines neuen Herstellers ( <b>Austausch oder Hinzufügung</b> )	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
3 Streichung von <b>Eignungszertifikaten (CEP)</b> (wenn für ein Material mehrere Zertifikate existieren)	8	2	IA
4. Neues <b>Eignungszertifikat (CEP)</b> für einen nichtsterilen Wirkstoff, der in einem sterilen <b>Fertigprodukt</b> Arzneimittel verwendet werden soll, wenn in den letzten Syntheseschritten Wasser verwendet wird und wenn nicht geltend gemacht wird, dass das betreffende Material frei von Endotoxinen ist		1, 2, 3, 4, 5	IB
5. <b>Neues oder aktualisiertes Eignungszertifikat (CEP) für einen pflanzlichen Wirkstoff</b>		1, 2, 4, 6	IB
b) TSE-Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea für einen Wirkstoff, einen <b>Ausgangsstoff</b> Startmaterial, ein Reagens, ein Zwischenprodukt oder einen Hilfsstoff			
1. Neues <b>TSE</b> Zertifikat für einen Wirkstoff ( <b>einschliesslich Ersatz oder Hinzufügung</b> ) eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers	4, 7	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Neues <b>TSE</b> Zertifikat für einen <b>Ausgangsstoff</b> Startmaterial, ein Reagens, ein Zwischenprodukt oder einen Hilfsstoff ( <b>einschliesslich Ersatz oder Hinzufügung</b> ) eines neuen oder bereits zugelassenen Herstellers	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
3. Aktualisiertes <b>Aktualisierung eines zugelassenen TSE</b> Zertifikats eines bereits zugelassenen Herstellers	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4. Streichung von <b>TSE</b> Zertifikaten (wenn für ein Material mehrere Zertifikate existieren)	8	7	IA

<b>5. Neues / aktualisiertes TSE Zertifikat eines bereits zugelassenen / neuen Herstellers, für die Verwendung von der Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet und für die bei dem eine Bewertung des Risikos einer potenziellen Kontamination mit «Adventitious Agents» erforderlich ist</b>			II
<b>Bedingungen</b>			
<b>1. Die Auswirkungen der neuen Herkunft des Wirkstoffs oder Änderungen am Wirkstoff auf das Fertigprodukt wurden von der ZulassungsinhaberIn/dem Fertigprodukthersteller bewertet und es gibt keine Änderung der kritischen Qualitätsattribute oder der Zusammensetzung des Fertigprodukts (z. B. API-Mix). Die Freigabe- und Laufzeitspezifikationen des Fertigprodukts bleiben unverändert.</b>			
<b>2. Die Wirkstoffspezifikation der ZulassungsinhaberIn/des Fertigproduktherstellers für die Verunreinigungen bleibt unverändert. Dies gilt für organische Verunreinigungen, Lösungsmittelrückstände, mutagene Verunreinigungen (einschliesslich Nitrosamine) und Element-Verunreinigungen. Davon ausgenommen sind die Einengung von Akzeptanzkriterien für Verunreinigungen, Änderungen der Spezifikationen für Verunreinigungen gemäss Ph. Eur. und/oder Lösungsmittelrückstände gemäss ICH Q3C.</b> <del>Unveränderte (ausser eine Einengung) zusätzliche (über die Ph. Eur. hinausgehende) Spezifikationen für Verunreinigungen (ausgenommen Lösungsmittelrückstände, soweit diese den ICH-Anforderungen entsprechen) und produktspezifische Anforderungen (z. B. Partikelgrössenverteilung oder polymorphe Form), falls zutreffend.</del>			
<b>3. Die Wirkstoffspezifikation der ZulassungsinhaberIn/des Fertigproduktherstellers für andere spezifische Anforderungen, die sich auf die Qualität des Fertigprodukts auswirken können, wie z. B. polymorphe Form, Hydratform, Partikelgrössenverteilung, bleibt unverändert.</b>			
<b>4. Im Herstellungsprozess des Wirkstoffs, Ausgangsstoffs Startmaterials, Reagens oder Zwischenprodukts werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, bei denen eine Bewertung der Virussicherheit erforderlich ist oder wenn dies der Fall ist, ist die Aktualisierung des CEP/TSE-Zertifikats nur auf administrative Änderungen zurückzuführen.</b>			
<b>5. Nur bei Wirkstoffen: Der Wirkstoff wird unmittelbar vor Verwendung geprüft, wenn im Ph. Eur. Eignungszertifikat keine Retest-Periode aufgeführt ist oder wenn in der Zulassungsdokumentation keine Daten vorgelegt wurden, die eine Retest-Periode belegen.</b>			
<b>6. Der Wirkstoff / der Ausgangsstoff das Startmaterial / das Reagens / das Zwischenprodukt / der Hilfsstoff ist nicht steril.</b>			
<del>7. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend.</del>			
<del>8. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend.</del>			
<del>9. Bei pflanzlichen Zubereitungen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösungsmittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein.</del>			
<b>7. Wenn aus Knochen hergestellte Gelatine in einem Fertigprodukt Arzneimittel zur parenteralen Anwendung zum Einsatz kommt, darf diese Gelatine ausschliesslich in Übereinstimmung mit den einschlägigen massgeblichen nationalen Vorschriften hergestellt werden.</b>			
<b>8. Mindestens ein Hersteller für das gleiche Material verbleibt in der Zulassungsdokumentation.</b>			
<b>9. Wenn der Wirkstoff kein steriler Stoff ist, aber in einem sterilen Fertigprodukt Arzneimittel verwendet werden soll, darf gemäss dem Eignungszertifikat der Pharmacopoea Europaea (CEP) in den letzten Syntheseschritten kein Wasser verwendet werden. Falls in den letzten Syntheseschritten Wasser verwendet wird, muss der Wirkstoff die «Guideline on the quality of water for pharmaceutical use» in Bezug auf bakterielle Endotoxine und mikrobiologische Qualität erfüllen, erklärt werden, dass der Wirkstoff frei von bakteriellen Endotoxinen ist.</b>			
<b>Dokumentation</b>			

1. Kopie des gültigen (aktualisierten) Ph. Eur. Eignungszertifikats (CEP) und "Letter of Access" (sofern vorhanden).
<del>2. Im Falle eines zusätzlichen Herstellungsstandorts, eine Gegenüberstellung der bisher genehmigten und beantragten Hersteller.</del>
2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation (vorgelegt im CTD-Format) sowie ggf. das aktualisierte Formular <i>Herstellerangaben HMV4</i> . Dies sollte Folgendes umfassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktualisierte konsolidierte Liste der Wirkstoffhersteller (Kapitel 3.2.S.2.1) von der ZulassungsinhaberIn/dem Fertigprodukthersteller.</li> <li>- Aktualisierte, in eine einzige zusammengeführte Wirkstoffspezifikation der ZulassungsinhaberIn/des Fertigproduktherstellers, einschliesslich aktualisierte analytische Verfahren und Validierung der analytischen Verfahren (wenn der Fertigprodukthersteller analytische Verfahren verwendet, die von der Monographie des Europäischen Arzneibuchs oder von den vom CEP-Inhaber verwendeten Verfahren abweichen), sowie Chargenergebnisse aus von der ZulassungsinhaberIn/dem Fertigprodukthersteller durchgeführten Prüfungen (Kapitel 3.2.S.4.1-3.2.S.4.4).</li> </ul>
3. Wo zutreffend: Belege für alle Stoffe, die in den Anwendungsbereich der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ fallen (einschliesslich der bei der Herstellung des Wirkstoffs/Hilfsstoffs verwendeten Stoffe). Für diese Stoffe sind folgende Angaben erforderlich: Name des Herstellers, Spezies und Gewebe, aus welchen der Stoff hergestellt wird, Ursprungsland der Spendertiere sowie Verwendung des Stoffs. Zudem ein aktualisiertes Formular <i>Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4</i> .
4. Bei einem neuem Wirkstoffhersteller: Ausgefülltes und unterschriebenes Formular <i>Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person für ausländische Hersteller HMV4</i> und Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität des Standorts.
5. Ein geeigneter Nachweis als Bestätigung dafür, dass das in den letzten Syntheseschritten des Wirkstoffs verwendete Wasser oder der Wirkstoff selbst die entsprechenden Anforderungen der «Guideline on the quality of water for pharmaceutical use» in Bezug auf bakterielle Endotoxine und mikrobiologische Qualität erfüllt. <del>an die Qualität von Wasser für pharmazeutische Zwecke erfüllt.</del>
6. Bei pflanzlichen Wirkstoffen: Eine detaillierte Gegenüberstellung der Spezifikationen und der kritischen Qualitätsattribute (z. B. bei Extrakten: Verweis auf den pflanzlichen Ausgangsstoff (einschliesslich wissenschaftlicher binominaler Bezeichnung und Pflanzenteil), physikalische Beschaffenheit, Extraktionsmittel (Art und Konzentration), Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) und Herstellungsprozess (einschliesslich einer tabellarischen Gegenüberstellung aller Herstellungsschritte)).
7. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
(*) Anmerkung: Für Wirkstoffe mit einem Eignungszertifikat (CEP) ist in den folgenden Szenarien eine separate Änderung im Rahmen von Kategorie Q.I. erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zulassung oder Änderung von Standorten (z. B. Mikronisierungs- oder Kontroll-/Prüfstandorte), wenn diese Standorte nicht im CEP enthalten sind (Q.I.a).</li> <li>- Zulassung oder Änderung von internen analytischen Verfahren, die von dem Fertigprodukthersteller verwendet werden, wenn diese analytischen Verfahren nicht im CEP enthalten sind (Q.I.b).</li> <li>- Zulassung oder Änderung einer Retest-Periode, wenn die Retest-Periode nicht im CEP enthalten ist (Q.I.d).</li> </ul>

Q.III.2 Änderung zur Erzielung der Übereinstimmung mit der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica für Wirkstoffe, Reagenzien, Zwischenprodukte, Hilfsstoffe,	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
---	---------------------------	------------------------------	-----



<b>Primärverpackungsmaterialien und Ausgangsstoffe für einen Wirkstoff (*)</b>			
a) Änderung der Spezifikationen einer Substanz, die bisher nicht der Pharmacopoea Europaea entsprach, zur Erzielung der vollständigen Übereinstimmung mit der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica			
1. Wirkstoff	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Hilfsstoff / Ausgangsstoff Startmaterial des Wirkstoffs / Reagens / Zwischenprodukt / Primärverpackungsmaterial	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Änderung zur Erzielung der Übereinstimmung mit der Aktualisierung der zutreffenden Monographie der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Änderung der Spezifikationen von der <del>einer</del> <b>nationalen</b> Pharmacopoea Helvetica zur Pharmacopoea Europaea	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
d) Die Änderung bezieht sich auf einen <b>pflanzlichen Wirkstoff oder auf einen pflanzlichen Ausgangsstoff</b>		1, 2, 3, 4, 5	IB
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung erfolgt ausschliesslich zur vollständigen Übereinstimmung mit dem Arzneibuch. Alle in der Spezifikation vorgesehenen <b>analytischen Verfahren</b> Prüfungen (mit Ausnahme zusätzlicher <b>Verfahren</b> Prüfungen) müssen nach der Änderung dem im Arzneibuch beschriebenen Standard entsprechen.			
2. Zusätzliche Spezifikationen zum Arzneibuch für produktspezifische Merkmale bleiben unverändert (z. B. Partikelgrössenverteilung, polymorphe Form, Bioassays, Aggregate).			
3. Keine erheblichen Änderungen des qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofils, ausser die Spezifikationen werden eingengt.			
4. <b>Die Eignung des neuen oder geänderten analytischen Verfahrens des Arzneibuchs wurde unter den tatsächlichen Nutzungsbedingungen bestätigt. Eine zusätzliche Validierung einer neuen oder geänderten Arzneibuchmethode ist nicht erforderlich.</b>			
5. <del>Bei pflanzlichen Zubereitungen: Der Herstellungsweg, die physikalische Form, das Extraktionslösungsmittel und das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) sollten unverändert sein.</del>			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.			
2. Gegenüberstellung der bisher genehmigten und der beantragten Spezifikationen.			
3. Chargenanalysedaten (in Form einer Vergleichstabelle) von zwei Produktionschargen des betreffenden Stoffs für alle <b>analytischen Verfahren</b> Prüfungen der neuen Spezifikation und ggf. zusätzlich vergleichende Dissolutionsprofile von mindestens einer Pilotcharge des Fertigprodukts. Bei <b>pflanzlichen Fertigprodukten</b> <del>Phytoarzneimitteln</del> reichen auch vergleichende Zerfallsdaten aus.			
4. Daten als Nachweis der Eignung der Monographie zur Stoffkontrolle (z. B. ein Vergleich der potenziellen Verunreinigungen mit den in der Monographie aufgeführten Verunreinigungen).			
5. <b>Bei pflanzlichen Wirkstoffen / pflanzlichen Ausgangsstoffen: Eine detaillierte Gegenüberstellung ihrer charakteristischen Eigenschaften (z.B. bei Extrakten: Verweis auf den pflanzlichen Ausgangsstoff (einschliesslich inkl. wissenschaftlicher binominaler Bezeichnung und Pflanzenteil), physikalische Beschaffenheit, Extraktionsmittel (Art und Konzentration), Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) und Herstellungsprozess).</b>			



(\*) Anmerkung: Es besteht keine Notwendigkeit, die Swissmedic über eine aktualisierte angepasste Monographie der Pharmacopoea Europaea oder Pharmacopoea Helvetica zu informieren, wenn in der Zulassungsdokumentation eines zugelassenen Fertigprodukts Arzneimittels auf die „aktuelle Ausgabe“ verwiesen wird.

## 1.2.4 Q.IV. Medizinprodukte Kombinationsprodukte (Medizinproduktkomponenten)

Q.IV.1 Änderung einer Mess- oder Verabreichungsvorrichtung Änderungen einer Medizinproduktkomponente, die dem Arzneimittel beige-packt («co-packaged») ist oder eines Medizinprodukts, welches in der Fach- bzw. Patienteninformation referenziert («referenced») ist	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, einer beige-packten Medizinproduktkomponente oder eines referenzierten Medizinprodukts, die nicht Bestandteil der Primärverpackung ist	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
1. Vorrichtung mit CE-Kennzeichnung	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend			
3. Spacer für Dosierinhalatoren oder andere Vorrichtungen, die einen erheblichen Einfluss auf die Verabreichung des im jeweiligen Produkt enthaltenen Wirkstoffs haben könnten (z. B. Vernebler)			II
b) Hinzufügung, Austausch oder andere Änderungen einer beige-packten Medizinproduktkomponente oder eines referenzierten Medizinprodukts, die eine erhebliche Auswirkung auf die Verabreichung, Qualität, Sicherheit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnten			II
c) Streichung einer beige-packten Medizinproduktkomponente oder eines referenzierten Medizinprodukts einer Vorrichtung	3, 4, 5	1, 4	IA <sub>IN</sub>
d) Hinzufügung oder Austausch einer Vorrichtung, die Bestandteil der Primärverpackung ist Geringfügige Änderung einer beige-packten Medizinproduktkomponente oder eines referenzierten Medizinprodukts, die keine Auswirkung auf die Verabreichung, Qualität, Sicherheit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels oder die Gebrauchstauglichkeit der Medizinproduktkomponente/des Medizinprodukts hat	3, 5	1	II IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung hat keine wesentlichen Auswirkungen auf die Verabreichung, Qualität, Sicherheit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels oder die Gebrauchstauglichkeit der Medizinproduktkomponente/des Medizinprodukts. Die beantragte Mess- oder Verabreichungsvorrichtung liefert genau die Dosis des Arzneimittels, die erforderlich ist und mit der genehmigten Dosierungsanweisung übereinstimmt; Ergebnisse entsprechender Studien liegen vor.			
2. Die Kompatibilitätsstudien sind abgeschlossen und die Medizinproduktkomponente/das Medizinprodukt Die neue Vorrichtung ist mit dem Arzneimittel kompatibel.			
3. Die Änderung führt nicht zu wesentlichen substanziellen Änderungen der Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten.			
4. Das Arzneimittel kann weiterhin immer noch sicher und genau verabreicht werden.			

5.	<del>Der Risikomanagementplan für das Arzneimittel bleibt unverändert. Für Humanarzneimittel nicht zutreffend.</del>
6.	<del>Das Medizinprodukt wird nicht als Lösungsmittel für das Arzneimittel verwendet.</del>
7.	<del>Wenn eine Messfunktion beabsichtigt ist, sollte die CE-Kennzeichnung auch die Messfunktion abdecken.</del>
<b>Dokumentation</b>	
1.	Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation einschliesslich einer Beschreibung, einer detaillierten Zeichnung und Angabe der Zusammensetzung des Materials der Medizinproduktkomponente/des Medizinprodukts, Kompatibilitäts- und Gebrauchstauglichkeitsstudien, wie jeweils zutreffend. <del>Vorrichtung, ggf. des Lieferanten sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.</del>
2.	Für die Hinzufügung oder den Austausch einer beige packten Medizinproduktkomponente ist der Nachweis zu erbringen, dass die einschlägigen Normen erfüllt wurden, z. B. durch die EU-Konformitätserklärung oder wo zutreffend das EU-Zertifikat oder andere geeignete Unterlagen wie zusammenfassende Informationen, die die Einhaltung der einschlägigen allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSPR) bestätigen. <del>Nachweis der CE-Kennzeichnung; wenn eine Messfunktion beabsichtigt ist, sollte der Nachweis der CE-Kennzeichnung auch die 4-stellige Nummer der benannten Stelle enthalten.</del>
3.	Daten zum Nachweis der Leistung, Sicherheit und Kompatibilität der Medizinproduktkomponente/des Medizinprodukts, wie jeweils zutreffend. <del>Für Humanarzneimittel nicht zutreffend.</del>
4.	<del>Nicht zutreffend für die Schweiz.</del>
4.	Begründung für die Streichung der Medizinproduktkomponente/des Medizinprodukts Vorrichtung.
Anmerkung zu B.IV.1.c: Gesuchstellerinnen werden darauf hingewiesen, dass bei Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, ein Gesuch um Zulassungserweiterung zu stellen ist.	

Q.IV.2 Änderungen einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Hinzufügung oder Austausch einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts oder eine grössere Änderung des Materials und/oder Design und/oder der Leistungsmerkmale der Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts, die eine erhebliche Auswirkung auf die Verabreichung, Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnte			II
b) Hinzufügung oder Austausch einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts, die keine erhebliche Auswirkung auf die Leistung, Verabreichung, Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels hat		1, 2	IB
c) Streichung einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts, die nicht zu einer kompletten Streichung einer Dosisstärke oder Darreichungsform führt	1, 2	1	IA <sub>IN</sub>

d) Änderung des Materials einer Medizinproduktkomponente, die nicht in Kontakt mit dem Arzneimittel kommt	3, 4	1, 2	IA
e) Änderung des Materials einer Medizinproduktkomponente, die mit dem Arzneimittel in Kontakt kommt, aber keine erhebliche Auswirkung auf die Leistung, Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels hat und keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält, für die eine Bewertung der Daten zur Virussicherheit oder des TSE-Risikos erforderlich ist		1, 2, 3, 4	IB
f) Hinzufügung oder Austausch eines Lieferanten / Herstellers einer bestehenden Medizinproduktkomponente	5, 6	1, 2	IA
g) Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Sterilisation der Medizinproduktkomponente verantwortlich ist, und/oder Änderung des Sterilisationsprozesses der Medizinproduktkomponente, wenn diese steril geliefert wird		1, 2, 5, 6	IB
h) Andere geringfügige Änderung einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts	3, 4	1, 2	IA

**Bedingungen**

1. Das Arzneimittel kann weiterhin sicher und genau verabreicht werden.
2. Die verbleibende(n) Aufmachung(en) des Produkts muss/müssen den in der Fachinformation enthaltenen Dosierungsanweisungen und der Behandlungsdauer entsprechen.
3. Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Leistung, Verabreichung, Sicherheit oder Qualität des Fertigprodukts. Die Funktionalität muss gleich bleiben.
4. Es gibt keine wesentliche Änderung der Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.
5. Es gibt keine Änderung an der Medizinproduktkomponente.
6. Der Lieferant/Hersteller führt keine Sterilisation durch.

**Dokumentation**

1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation, sowie ggf. überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.
2. Begründung für das Fehlen einer Stellungnahme einer benannten Stelle/eines EU-Zertifikats/einer EU-Konformitätserklärung auf der Grundlage der durchgeführten Risikobewertung, die zu dem Schluss gekommen ist, dass die vorgeschlagene Änderung keine signifikanten Auswirkungen auf das Arzneimittel hat.
3. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen durchgeführten Stabilitätsstudien zu den relevanten Stabilitätsparametern liegen ebenso vor wie eine Bestätigung, dass diese Studien abgeschlossen und die betreffenden Daten unverzüglich der Swissmedic vorgelegt werden, wenn sie ausserhalb der Spezifikationen liegen oder wenn sie bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsfrist ausserhalb der Spezifikationen liegen könnten (inklusive eines Vorschlags für Abhilfemassnahmen).
4. Gegebenenfalls ist nachzuweisen, dass keine Wechselwirkung zwischen dem Arzneimittel und der Medizinproduktkomponente auftritt (z. B. keine Migration von Bestandteilen des

beantragten Materials in den Inhalt und kein Verlust von Bestandteilen des Produkts in die Medizinproduktkomponente), einschliesslich der Bestätigung, dass das Material den einschlägigen Anforderungen des Arzneibuchs oder den Vorgaben der Bedarfsgegenständeverordnung (SR 817.023.21) entspricht. Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit, z. B. für O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> und Feuchtigkeit, sollten gegebenenfalls vorgelegt werden.
5. Nachweis, dass die Sterilisation gemäss GMP und/oder einschlägigen ISO-Normen durchgeführt und validiert wurde, gemäss «Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container».
6. Beschreibung der Sterilisationsmethode und des Sterilisationszyklus. Eine Validierung des Sterilisationszyklus sollte vorgelegt werden, wenn der Sterilisationszyklus nicht die in der Ph. Eur. angegebenen Referenzbedingungen verwendet.

<b>Q.IV.3 Änderungen der Dimensionen, Spezifikationsattribute und/oder Spezifikationsakzeptanzkriterien oder analytischen Verfahren einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Geringfügige Änderung der Dimensionen einer Medizinproduktkomponente</b>	1, 2, 3	1	IA
<b>b) Änderung der Spezifikation einer Medizinproduktkomponente, die nicht Teil der Fertigproduktspezifikationen ist</b>			
<b>1. Änderung der Spezifikationsakzeptanzkriterien, inklusive Änderungen, die das Aussehen genauer beschreiben</b>	1, 2, 4, 5	1	IA
<b>2. Hinzufügung eines neuen Spezifikationsattributs mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
<b>3. Austausch eines neuen Spezifikationsattributs mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</b>		1, 2, 3	IB
<b>4. Änderung ausserhalb eines Spezifikationsakzeptanzkriteriums oder Streichung eines Spezifikationsattributs, das eine erhebliche Auswirkung auf die Qualität, Sicherheit, Leistung oder Gebrauchstauglichkeit der Medizinproduktkomponente hat</b>			II
<b>c) Änderung eines analytischen Verfahrens der Medizinproduktkomponente</b>			
<b>1. Hinzufügung, Austausch oder andere Änderung eines genehmigten analytischen Verfahrens</b>	1, 6	1, 2, 4	IA
<b>2. Streichung eines analytischen Verfahrens, wenn ein alternatives analytisches Verfahren bereits genehmigt ist</b>	1, 7	1	IA
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Verabreichung, Verwendung, Sicherheit oder Stabilität des Fertigprodukts.			

2. Keine Änderung der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung der Medizinproduktkomponente.
3. Keine Änderung des Kopfraums oder des Oberflächen/Volumen Verhältnisses oder geringfügige Änderungen, die die Stabilität des Endprodukts nicht beeinträchtigen.
4. Die Änderung sollte im Bereich der derzeit genehmigten Spezifikationsakzeptanzkriterien liegen.
5. Das analytische Verfahren bleibt unverändert oder wird nur geringfügig geändert.
6. Angemessene Validierungsstudien wurden gemäss den einschlägigen Richtlinien durchgeführt und diese Studien belegen, dass das aktualisierte analytische Verfahren dem bisher genehmigten Verfahren zumindest gleichwertig ist.
7. Ein alternatives analytisches Verfahren ist für das Spezifikationsattribut bereits genehmigt.
8. Die Änderung ist nicht auf ein Sicherheits- oder Qualitätsproblem zurückzuführen.
<b>Dokumentation</b>
1. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation.
2. Einzelheiten zum neuen analytischen Verfahren und ggf. Validierungen.
3. Begründung des Spezifikationsattributs und seiner Akzeptanzkriterien.
4. Vergleichende Validierungsergebnisse oder, in begründeten Fällen, vergleichende Analyseergebnisse, die belegen, dass das bisher genehmigte und das beantragte analytische Verfahren gleichwertig sind. Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen analytischen Verfahrens.
Anmerkung: Die Q.IV.3 Klassifizierung gilt nur für Spezifikationen und analytische Verfahren für die Medizinproduktkomponente (3.2.P.7). Analytische Verfahren und Spezifikationen, die Teil der Endproduktspezifikation und der Kontrollstrategie sind (3.2.P.5), sollten in die entsprechende Kategorie Q.II eingestuft werden.



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

**Allgemeiner Hinweis:** Im Falle einer Änderung der therapeutischen Indikation, der Dosierung oder der Tageshöchstosis sollte eine Überprüfung der Qualitätsdokumentation vorgenommen werden. Jegliche daraus resultierende Änderung der Qualitätsdokumentation (z. B. die Notwendigkeit, Grenzwerte für Verunreinigungen zu ändern) erfordert die Einreichung der entsprechenden Qualitätsänderung gemäss Kapitel Änderungen der Qualität.

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

<b>C.I.2 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten eines Arzneimittels mit bekanntem Wirkstoff mit/ohne Innovation, Biosimilar oder Präparat im Parallelimport nach einer Bewertung derselben Änderung des Referenzarzneimittels / Referenzpräparats</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
a) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die von der Zulassungsinhaberin keine weiteren Daten verlangt werden	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>IN</sub>
	1, 2	1, 2, 3	<b>IB</b>
b) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die die Zulassungsinhaberin zur Begründung neue zusätzliche Daten (z. B. Vergleichbarkeit) vorzulegen hat			II

<b>Bedingungen</b>
1. Die Arzneimittelinformation des Arzneimittels verfügt in den von der Änderung betroffenen Rubriken über den identischen Text wie das Referenzarzneimittel / Referenzpräparat.
2. Falls zutreffend, sind Passagen des Referenzarzneimittels / Referenzpräparats im Zusammenhang mit Unterlagenschutz gestrichen (im Korrekturmodus).
3. Kein Nachvollzug einer Indikation bei Biosimilar.
<b>Dokumentation</b>
1. Nicht zutreffend für die Schweiz.
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.
3. Für Biosimilar, die im Nachvollzug eine Indikation des Referenzpräparats ergänzen: Begründung, dass die umfassenden Vergleichbarkeitsstudien, welche für das Biosimilar durchgeführt wurden, auf die neu beantragte Indikation übertragbar/anwendbar sind.

C.I.3 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten entsprechend dem Ergebnis eines Verfahrens von der Swissmedic im Zusammenhang mit regelmässig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) oder mit Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (PASS)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Umsetzung des mit der Swissmedic vereinbarten Wortlauts	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Nicht zutreffend für die Schweiz			
c) Durchführung einer oder mehrerer Änderungen, für die die Zulassungsinhaberin zur Begründung neue zusätzliche Daten vorzulegen hat		2	II

<b>Bedingungen</b>
1. Mit der Änderung wird der von der Swissmedic geforderte Wortlaut eingeführt; die Vorlage zusätzlicher Informationen und/oder eine weitere Beurteilung ist jedoch nicht erforderlich.
<b>Dokumentation</b>
1. Dem Änderungsgesuch ist ein Verweis auf die betreffende Verfügung beizufügen.
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.

C.I.4 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer qualitätsrelevanter, präklinischer oder klinischer Daten oder neuer Daten zur Pharmacovigilance <sup>42</sup>	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
			II

C.I.5 Änderung der Abgabekategorie	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	Typ
a) Für ein Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff ohne Innovation oder ein Biosimilar nach einer genehmigten Änderung der Abgabekategorie des Referenzarzneimittels		2	IB

<sup>42</sup> Bei Änderungen von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung gilt C.I.101.

<b>b) Für alle anderen Arzneimittel</b>		<b>1, 2</b>	<b>II</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Wissenschaftliche Dokumentation.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			

<b>C.I.6 Änderung der therapeutischen Indikation(en)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Hinzufügung einer neuen oder Änderung einer genehmigten therapeutischen Indikation</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>II</b>
<b>b) Streichung einer therapeutischen Indikation</b>		<b>4</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumentation</b>			
1. Qualität: Wenn zutreffend, ist Section 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex und einer tabellarischen Gegenüberstellung ergänzt.			
2. Präklinik: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mit kritischen sicherheitsrelevanten Punkten ergänzte Section 2.4.</li> <li>- Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die neue Indikation. Bei neu identifizierten Risiken sowie bei Verlängerung der Anwendungsdauer sind in der Regel neue experimentelle Studien einzureichen. Diese sind entsprechend in Section 2.6 zusammenzufassen und die Studien in Modul 4 einzufügen. Bei Einbezug von neuen Populationen sind spezifische nichtklinische Studien sowie entsprechende Dosisfindungsstudien zu berücksichtigen.</li> <li>- Ein «Environmental Risk Assessment» (ERA) ist vorzulegen, da bei einer Indikationserweiterung von einer erhöhten Umweltbelastung auszugehen ist. Das Nichteinreichen des ERA ist zu begründen.</li> </ul>			
3. Klinik: Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit für die neue(n) Indikation(en) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studien zur Pharmakokinetik (PK) (Section 5.3.1 und 5.3.3) (falls zutreffend), beispielsweise <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der PK in speziellen Populationen, welche bei der primären Indikation nicht untersucht wurden (Section 5.3.3.3).</li> <li>- Untersuchung der PK bei Patienten der neu beantragten Indikation(en) (Section 5.3.3.2) (z. B. wenn das Organsystem, in welchem das Präparat in der neuen Indikation eingesetzt werden soll, sich von den primär behandelten Organsystemen unterscheidet).</li> <li>- zusätzliche Interaktionsstudien zur Populationskinetik (Section 5.3.3.5).</li> </ul> </li> <li>- Studien zur Pharmakodynamik (PD) (Section 5.3.4) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung des Wirkungsmechanismus in der/den neu beantragten Indikation(en).</li> <li>- evtl. PK/PD-Analysen zur Bestimmung der effektiven Wirkkonzentration.</li> </ul> </li> <li>- Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit (Section 5.3.5) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosisfindungsstudien bzw. adäquate Begründung, warum die bisherige Dosierung auch für die neue(n) Indikation(en) adäquat ist.</li> <li>- Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in der/den neu beantragten Indikation(en) einschliesslich spezifischer, in Abhängigkeit von der Indikation erforderlicher Studien wie z. B. Langzeitstudien.</li> <li>- evtl. gepoolte Analyse der Phase III (und Phase II)-Daten</li> </ul> </li> <li>- Falls die neue Indikation mit einer neuen Dosierungsempfehlung und/oder Dosisstärke verbunden ist, siehe auch die Anforderungen an die Dokumentation zu C.I.101 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung und/oder zur Zulassungserweiterung 2.c) Änderung oder Ergänzung einer Dosisstärke.</li> </ul>			
4. <b>Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation inkl. Überarbeitete Arzneimittelinformationstexte.</b>			

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

**C.I.8 und C.I.149: Nicht zutreffend für die Schweiz**

<b>C.I.120 Aufnahme oder Streichung des schwarzen Dreiecks bzw. Aufnahme oder Streichung von Erläuterungen zu Arzneimitteln in der Liste der Arzneimittel, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub><sup>24</sup></b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Das Arzneimittel wird in die Liste der Arzneimittel aufgenommen, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist, bzw. das Arzneimittel wird aus dieser Liste gestrichen.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Dem Änderungsgesuch ist ein Verweis auf die Liste der Arzneimittel beizufügen, bei denen eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist.			
2. Überarbeitete Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte.			

**C.11: Nicht zutreffend für die Schweiz**

<b>C.I.132 Andere Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance, bei denen der Swissmedic Studien, inkl. Bioäquivalenz-Studien, vorgelegt werden müssen</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
			<b>II</b>

<b>C.I.100 Sicherheitsrelevante Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer qualitätsrelevanter, präklinischer oder klinischer Daten oder neuer Daten zur Pharmacovigilance</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
			<b>II</b>

<b>C.I.101 Änderung von Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexten infolge neuer Daten zur Dosierungsempfehlung</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>

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

<sup>24</sup> Diese Änderung betrifft den Fall, dass die Aufnahme oder Streichung des schwarzen Dreiecks oder von Erläuterungen nicht im Rahmen eines sonstigen Verfahrens (z. B. eines Erneuerungs- oder Änderungsverfahrens im Zusammenhang mit der Arzneimittelinformation) erfolgt.

<b>Dokumentation</b>
1. Qualität: Wenn zutreffend, ergänzte Section 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex und einer tabellarischen Gegenüberstellung.
2. Präklinik: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mit kritischen sicherheitsrelevanten Punkten ergänzte Section 2.4.</li> <li>- Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die neue Dosierungsempfehlung unter besonderer Berücksichtigung der Sicherheitsabstände.</li> </ul>
3. Klinik: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Anforderungen sind abhängig von der Art der Änderung. Üblicherweise sind entsprechende Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit (Section 5.3.5) einzureichen, einschliesslich spezifischer, in Abhängigkeit von der Indikation erforderlicher Studien wie z. B. Langzeitstudien. Bei höheren Dosierungen ist der Schwerpunkt auf die Sicherheit, bei niedrigeren Dosierungen auf die Wirksamkeit zu legen. Eventuell sind, insbesondere bei höheren als den bisher zugelassenen Dosierungsempfehlungen, zusätzliche Daten zur Sicherheitspharmakologie erforderlich.</li> <li>- Ändert sich ausschliesslich das Dosierungsintervall, kann ein PK- oder PD-Bridging ausreichend sein.</li> </ul>

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

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

<b>C.I.104 Unterlagenschutz für wichtige Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (ODS)</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1, 2</b>		<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Dem Arzneimittel wurde von der Swissmedic der Orphan Drug-Status verliehen.			

- |   |
|---|
| <p>2. Es wurde noch für kein anderes von der Swissmedic zugelassenes Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff für die gleiche Anwendung ein Unterlagenschutz vergeben.</p> |
|---|



## 1.4 X. Änderungen zu PMF

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

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

<b>Y.1 Änderung des reduzierten Dossiers</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Siehe Komplementär und Phytoarzneimittelverordnung (KPAV).			
<b>Dokumentation</b>			
1. Siehe KPAV Anhang 3.			

<b>Y.2 Änderung des Firmenbasisdossiers</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
<b>a) Für Komplementärarzneimittel geführt in HOMANT</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>b) Für Komplementärarzneimittel geführt in HOMANT Asia</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>c) Für Einzeltees, Husten- und Halsbonbons sowie Pastillen gemäss Art. 15 Abs. 1 Bst. b HMG</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung betrifft eine Angabe, die auf dem letzten Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV <del>HMV4</del></i> gemacht wurde.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisiertes Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV <del>HMV4</del></i> .			

<b>Y.3 Änderung des Master-Dossiers</b>	<b>Zu erfüllende Bedingungen</b>	<b>Einzureichende Dokumentation</b>	<b>Typ</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Bedingungen</b>			
1. Die Änderung betrifft eine Angabe, die auf dem letzten Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV <del>HMV4</del></i> gemacht wurde.			
<b>Dokumentation</b>			
1. Aktualisiertes Formular <i>Neuzulassung Änderung Meldeverfahren KPAV <del>HMV4</del></i> .			

**1.6 Z. Zulassungserweiterungen**

<b>1.</b>	Änderung des Wirkstoffs:
	a) Ersetzen eines chemischen Wirkstoffs durch einen anderen Salz/Ester-Komplex oder ein anderes Salz/Ester-Derivat mit derselben Wirkungskomponente bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen.
	b) Ersetzen durch ein anderes Isomer oder eine andere Isomerenmischung bzw. Ersetzen einer Mischung durch ein isoliertes Isomer (z. B. Ersetzen eines Razemats durch ein einzelnes Enantiomer) bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen.
	c) Ersetzen eines biologischen Wirkstoffs durch einen Wirkstoff mit einer geringfügig anderen Molekularstruktur bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen, mit folgenden Ausnahmen: - Änderungen am Wirkstoff eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Impfstoffs gegen Influenza, - Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen bei einem Impfstoff gegen das humane SARS-CoV-2. - Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen bei einem Humanimpfstoff, bei dem es sich nicht um einen Influenza- oder SARS-CoV-2 Impfstoff handelt und der das Potenzial hat, eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen.
	d) Änderung des bei der Herstellung des Antigens oder des Ursprungsmaterials verwendeten Vektors, einschliesslich der Verwendung einer neuen Stammzellbank aus einer anderen Quelle bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen.
	e) Ein neuer Ligand bzw. Kopplungsmechanismus für ein radioaktives Arzneimittel bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen.
	f) Wesentliche Änderung des Lösungsmittels für die Extraktion oder des Verhältnisses des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Sicherheitsmerkmalen.
<b>2.</b>	Änderung der Dosisstärke, der Darreichungsform und des Applikationsweges:
	a) Änderung der Bioverfügbarkeit.
	b) Pharmakokinetische Änderung, z. B. Änderung der Freigaberate.
	c) Änderung oder Ergänzung einer Dosisstärke.
	d) Änderung oder Ergänzung einer Darreichungsform.
	e) Änderung oder Ergänzung eines Applikationsweges. <sup>5</sup>
<b>3.</b>	Für Humanarzneimittel nicht zutreffend.
<b>4.3.</b>	<b>Andere Zulassungserweiterung:</b> z. B. Umklassierung von Wirkstoff zu Hilfsstoff oder Streichung von Wirkstoff

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