

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	3
2	Vorgaben der Signalmeldungen	4
3	Einleitung	4
4	Zielsetzung	4
5	Geltungsbereich	4
6	Firmensignale (Signale die durch die ZI evaluiert werden)	4
6.1	Firmensignale mit schwerem Gefährdungspotential (<i>emerging safety issues</i> gemäss Definition GVP Module IX)	4
6.2	Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential (Definition des <i>emerging safety issues</i> nicht erfüllt)	5
6.2.1	Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential: Umsetzung von Anpassungen der Arzneimittelinformation	5
6.2.2	Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential: keine Anpassung der Arzneimittelinformation erforderlich	5
7	Signale die durch ausländische Behörden evaluiert werden (Behördensignale)	6
7.1	Meldung von Signalen sowie von sicherheits- und wirksamkeitsrelevanten Verfahren ausländischer Behörden	6
7.1.1	Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen (Behördensignale)	7
7.2	Meldung von sicherheits- und wirksamkeitsrelevanten Ergebnissen aus PSUR/PBRER/PSUSA Verfahren ausländischer Behörden	7
7.3	Signalmeldepflicht bei Arzneimittel mit dem Zulassungsstatus «Bekannter Wirkstoff (BWS)»	7
8	Gebührenverrechnung	8
9	Umsetzung risikominimierender Massnahmen bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, Biosimilar und Co-Marketing Arzneimitteln	8
10	Formale Anforderungen an die Signalmeldung	9
11	Informationen zur Gesuchseinreichung „Änderung der Arzneimittelinformationen“ im Rahmen von Signalevaluationen durch Swissmedic	9

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor:in
8.0	01.02.2022	<p>Kapitel 7.1: Ergänzung der Meldefristen bei Signalen ausländischer Behörden welche als «emerging safety issues» klassifizieren.</p> <p>Präzisierungen zur Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen (Behördensignale) und Ausgliederung in ein separates neues Unterkapitel:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7.1.1 Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen (Behördensignale) <p>Sonstige redaktionelle Anpassungen und Korrekturen.</p>	dst
7.0	01.03.2021	<p>Überarbeitung des Gesamtdokumentes in Bezug auf Spezifizierungen zum bestehenden Vorgehen.</p> <p>Neue Unter-Kapitel hinzugefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7.2: Meldung von sicherheits- und wirksamkeitsrelevanten Ergebnissen aus PSUR/PBRER/PSUSA Verfahren ausländischer Behörden 7.3: Signalmeldepflicht bei Arzneimittel mit dem Zulassungsstatus «Bekannter Wirkstoff (BWS)» <p>Anpassung der Meldefristen im Kapitel 7. Ergänzung Publikationsfrist im Kapitel 11</p>	dst
6.0	01.04.2020	<p>Kapitel 2: Korrektur die angegebene Referenz «GVP Module IX Addendum 1» wurde durch «GVP Annex I - Definitions (Rev 4)» ersetzt.</p>	dst
5.0	01.01.2020	<p>Kapitel 11: Vollständige Überarbeitung (Anpassung des Signalprozesses bei Änderung der Arzneimittelinformation als risikomindernde Massnahme)</p>	dst
4.0	15.11.2019	<p>Kapitel 10: Einführung des Formulars «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form»</p>	dst
3.0	01.04.2019	<p>Neue Kapitel eingefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> 9. Umsetzung risikominimierender Massnahmen bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, Biosimilar und Co-Marketing Arzneimitteln 11. Informationen zur Gesuchseinreichung „Anpassung der Arzneimittelinformationen“ (HMV IV) 	dst
2.0	01.01.2019	<p>Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential: Frist für die Umsetzung von Anpassungen der Arzneimittelinformation von 3 auf 6 Monate verlängert (siehe Kapitel 6.2.1)</p>	dst
1.0	01.01.2019	<p>Umsetzung HMV4</p>	dst

1 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
HAM	Humanarzneimittel
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz; SR 812.21)
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
GVP Module IX	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management
GebV- Swissmedic	Verordnung vom 14. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5)
i.V.m	in Verbindung mit
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung; SR 812.212.21)
Ziff.	Ziffer
ZI	ZulassungsinhaberIn/innen

2 Vorgaben der Signalmeldungen

Die Meldepflicht sowie die Meldefristen von Arzneimittelsignalen an Swissmedic sind im Heilmittelgesetz (Art. 59 HMG) und der Arzneimittelverordnung (Art. 61, 62 und 63 VAM) verankert.

Die europäische *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management* beschreibt die Anforderungen an die wissenschaftlichen, die Qualitäts- sowie die regulatorischen Aspekte des Signalmanagements. Im Dokument «*GVP Annex I - Definitions*» sind die wesentlichen Begriffe der Pharmacovigilance definiert.

Für ein einheitliches Verständnis stützt sich Swissmedic beim Signalmanagement auf die im europäischen Raum vereinbarten Definitionen des gültigen «*GVP Module IX*» sowie auf die Definitionen des aktuellen Anhangs «*GVP Annex I – Definitions*».

3 Einleitung

Im Rahmen des Signal- und Risikomanagements wird jedes Sicherheitssignal zu einem von Swissmedic zugelassenen Arzneimittel bzw. Wirkstoff als potentiell relevant für das Nutzen-Risiko Profil des Arzneimittels eingestuft, unabhängig davon, ob das Signal in der Schweiz oder im Ausland festgestellt wird.

ZI von Arzneimitteln sind verpflichtet, Erkenntnisse und Bewertungen mit Relevanz für das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels dem Institut zu melden (Art. 59 Abs. 2 HMG). Des Weiteren sind die ZI, basierend auf Art. 28 der VAM verpflichtet, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Swissmedic überprüft regelmässig u.a. auch im Rahmen von Pharmacovigilance-Inspektionen die Einhaltung der Meldeverpflichtungen durch die ZI.

Swissmedic kann bei Bedarf auch jederzeit eine Überprüfung des Nutzen-Risiko Profils von Arzneimitteln, einzeln oder gruppenweise initiieren. Diese Überprüfung findet im Rahmen eines Verwaltungsverfahrens nach Art. 16c HMG (Überprüfung der Zulassung) in Verbindung mit Art. 14 VAM statt.

4 Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Meldeverpflichtungen der ZI für Signale sowie die fristgerechte Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen (wie z.B. Anpassung der Arzneimittelinformation), die sich aus der Signalevaluation ergeben.

Informationen zur Meldepflicht von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nicht Gegenstand dieser Wegleitung.

5 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für den Bereich Arzneimittelsicherheit in Bezug auf die Meldepflichten von Signalen bei Humanarzneimitteln sowie die Umsetzung risikominimierender Massnahmen durch die ZI.

6 Firmensignale (Signale die durch die ZI evaluiert werden)

Sicherheitssignale und Signale zur Wirksamkeit (nationale sowie internationale), die das Nutzen-Risiko eines Arzneimittels betreffen sind bei Bekanntwerden an Swissmedic zu melden (Art. 59 HMG, Art. 61 Abs.4 und 5 VAM, Art. 62 Abs.2 VAM).

6.1 Firmensignale mit schwerem Gefährdungspotential (*emerging safety issues* gemäss Definition GVP Module IX)

Stuft die ZI ein Signal als Signal mit schwerem Gefährdungspotential (*emerging safety issue*) ein, so gelten folgende Meldefristen:

- Die Meldung an Swissmedic muss unverzüglich, spätestens innerhalb von 5 Tagen, erfolgen, wenn kurzfristig Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit nötig sind (wie z.B. sofortige Information der Öffentlichkeit, kurzfristiger Marktrückzug) (Art. 62 Abs. 2 Bst. a VAM).
- Eine Meldefrist von maximal 15 Tagen ist angemessen, wenn andere schwerwiegende Arzneimittelrisiken vorliegen, die in der Arzneimittelinformation ungenügend erwähnt sind (Art. 62 Abs. 2 Bst. b VAM).

Es gilt zu beachten, dass *emerging safety issues* die von der ZI für ein Arzneimittel an die *European Medicines Agency* (EMA) gemeldet werden, automatisch als meldepflichtige Signale mit schwerem Gefährdungspotential für die Schweiz gelten, sofern das Arzneimittel/der Wirkstoff in der Schweiz zugelassen ist oder ein Gesuch um Zulassung bei Swissmedic eingereicht wurde.

Der Meldung des *emerging safety issue* folgend sind in der Regel weitere Analysen und Abklärungen des Signals durch die ZI und durch Swissmedic notwendig, um die definitiven Massnahmen zur Risikominimierung zu definieren (Signalverfahren). Dazu führt Swissmedic ein Verwaltungsverfahren gestützt auf Art. 58 Abs. 3 i.V.m. Art. 66 HMG durch.

Zur Signalmeldung ist das «Signal Notification Form» vorgesehen. Mit der Meldung des *emerging safety issues* an Swissmedic sind jeweils alle bereits verfügbaren Daten zum Signal in einer wertenden Zusammenfassung vorzulegen. Insbesondere sind Swissmedic auch die geplanten sich ableitenden risikominimierenden Massnahmen sowie ein entsprechender Zeitplan zur Umsetzung einzureichen. Falls diese Informationen nicht vollständig vorhanden sind, sollte ein Datum angegeben werden, bis wann Swissmedic weitere Informationen zugestellt werden.

Wird das *emerging safety issue* durch eine Einzelfallmeldung der Schweiz ausgelöst, erfolgt die Meldung des *emerging safety issue* inklusive der oben aufgeführten Dokumentation zusätzlich zur Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW). Ein Querverweis auf die via E2B eingereichte Meldung ist der Signalmeldung beizulegen.

6.2 Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential (Definition des *emerging safety issues* nicht erfüllt)

6.2.1 Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential: Umsetzung von Anpassungen der Arzneimittelinformation

Basierend auf Art. 28 der VAM ist die ZI verpflichtet, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Ergibt sich aus der firmeninternen Signalevaluation der ZI die Notwendigkeit einer Anpassung der Arzneimittelinformation, so ist diese ohne spezifische Aufforderung durch Swissmedic einzureichen (Gesuchseinreichung).

Erkennt die ZI ein neues Signal (national oder international), welches eine Änderung der Arzneimittelinformation erfordert, ist konkret folgendes Vorgehen angezeigt:

- Die ZI ist ausdrücklich aufgefordert, im Sinne der Arzneimittel- und Patientensicherheit, entsprechend der Schwere des Risikos das Gesuch um Anpassung der Arzneimittelinformation (Typ C.I.4) zeitnah zum Signalabschluss (durch die ZI) bis spätestens nach 6 Monaten (Tag 0 = Abschluss der Signalevaluation durch die ZI) einzureichen.

Für diese Signale (Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential) ist die Signalmeldepflicht der ZI erfüllt, wenn eine fristgerechte Einreichung des entsprechenden Gesuches um Anpassung der Arzneimittelinformation erfolgte.

6.2.2 Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential: keine Anpassung der Arzneimittelinformation erforderlich

Sind für ein durch die ZI validiertes Signal (noch) keine risikominimierenden Massnahmen angezeigt (z.B., weil weitere Abklärungen notwendig sind), so ist das Signal wie folgt an Swissmedic zu melden:

- Aufnahme der Signalevaluation im Rahmen des nächstfälligen PSUR/PBRER.

Swissmedic kann im Rahmen der PSUR/PBRER-Begutachtung weitere Informationen zu einem laufenden Signal anfordern und allenfalls risikominimierende Massnahmen im Rahmen eines Verwaltungsverfahrens nach Art. 66 HMG anordnen.

Nach Ablauf der PSUR Pflicht in der Schweiz sind Firmensignale ohne Handlungsbedarf (keine Notwendigkeit risikominimierender Massnahmen wie z.B. Anpassungen der Arzneimittelinformation) nicht meldepflichtig; diese sind aber weiterhin, im Rahmen des firmeninternen Signalmanagements nachzuverfolgen.

7 Signale die durch ausländische Behörden evaluiert werden (Behördensignale)

7.1 Meldung von Signalen sowie von sicherheits- und wirksamkeitsrelevanten Verfahren ausländischer Behörden

Zu den meldepflichtigen Signalen gemäss VAM Art. 61 zählen auch Signale sowie sicherheits- und wirksamkeitsrelevante Verfahren (referrals) welche von ausländischen Behörden (Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrollbehörde) evaluiert werden und zugelassene Arzneimittel in der Schweiz betreffen können.

- Swissmedic ist von der ZI über die Aufnahme der Signalevaluation sowie über sicherheits- und wirksamkeitsrelevante Verfahren (referrals) durch folgende Behörden innerhalb von 30 Tagen¹ zu informieren:
 - EMA
 - FDA
 - MHRA

Zwischenberichte sind nach der initialen Signalmeldung nur auf Aufforderung durch Swissmedic einzureichen. Erhält die ZI keine spezifische Aufforderung zur Einreichung von Zwischenberichten, wird erst der Signalabschluss/Verfahrensabschluss durch die entsprechende Behörde wieder meldepflichtig.

- Swissmedic ist von der ZI über die Ergebnisse und resultierenden Massnahmen innerhalb von 30 Tagen¹ nach Abschluss der Signalevaluation bzw. des Verfahrens durch die entsprechende Behörde zu informieren.

Die Meldefrist bei Signalen ausländischer Behörden welche als «emerging safety issues» klassifizieren (z.B. «EU referral procedures for safety reasons: urgent EU procedures») verkürzt sich auf 5 bzw. 15 Tage¹ für die Meldung der Eröffnung und des Abschlusses des Signals/Verfahrens:

- Die Meldung an Swissmedic muss unverzüglich, spätestens innerhalb von 5 Tagen¹, erfolgen, wenn kurzfristig Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit nötig sind (wie z.B. sofortige Information der Öffentlichkeit, kurzfristiger Marktrückzug) (Art. 62 Abs. 2 Bst. a VAM).
- Eine Meldefrist von maximal 15 Tagen¹ ist angemessen, wenn andere schwerwiegende Arzneimittelrisiken vorliegen, die in der Arzneimittelinformation ungenügend erwähnt sind (Art. 62 Abs. 2 Bst. b VAM).

Zur initialen Signalmeldung sowie für die Abschlussmeldungen zu Signalen ist die Meldung mittels «Signal Notification Form» vorgesehen. Ein Begleitbrief ist nicht notwendig.

¹ Definition Tag 0:

Signale/Verfahren ausländischer Behörden (EMA, FDA, MHRA):

Tag 0 = Kenntnisnahme der ZI über den Start/Abschluss der Signalevaluation/des Verfahrens der ausländischen Behörde (Information durch die evaluierende Behörde an die ZI bzw. falls dies nicht erfolgt, Publikation der Information durch die jeweilige Behörde) Risikominimierende Massnahmen, welche im Rahmen von PSUR/PBRER/PSUSA Verfahren durch ausländische Behörden angeordnet werden:

Tag 0 = Tag an dem die ZI durch die evaluierende Behörde über die notwendigen Massnahmen informiert wird.

Dem Meldeformular sind relevante zusätzliche Dokumente zum Signal, wie Evaluationsberichte, ausführliche Stellungnahmen, Referenzen etc. beizulegen.

Informationen zu Signalen, für welche ein Signalverfahren mit Swissmedic Signalnummer (Signal ID) eröffnet wurde, ist das Meldeformular nicht zu verwenden. Für diese Signale ist ein Begleitbrief beizulegen, welcher die Signal ID im Betreff eindeutig vermerkt (siehe Kapitel 10).

7.1.1 Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen (Behördensignale)

Im Rahmen der Signalmeldungen sind die für die Schweiz vorgesehenen Massnahmen (inklusive Zeitplan der Umsetzung) von der ZI konkret zu definieren (siehe «Signal Notification Form»). Sind die risikominimierenden Massnahmen, insbesondere die Anpassung der Arzneimitteltexte, bereits definiert, so sollen diese direkt mit dem «Signal Notification Form» in der Korrespondenzsprache vorgelegt werden (Vorlage des Textwortlautes in der Korrespondenzsprache).

Der vorgelegte Textwortlaut wird dann im Rahmen eines Signalverfahrens durch Swissmedic geprüft und verfügt.

Anschliessend, nach der Verfügung des Textwortlautes im Rahmen des Signalverfahrens, sind die Anpassungen der Arzneimitteltexte als Gesuch **C.I.1 a) Typ IA_{IN}** innerhalb von 30 Kalendertagen bei Swissmedic einzureichen. Der Wortlaut der Anpassung des Gesuches C.I.1 a) Typ IA_{IN} muss dabei mit dem im Rahmen des Signals verfügbaren Wortlaut identisch sein.

Sind für die Schweiz risikominimierende Massnahmen geplant, liegen aber der ZI zum Zeitpunkt der Meldung des Signalabschlusses noch nicht final vor (Wortlaut der Anpassung wird noch nicht mit der Signalmeldung vorgelegt), so kann die ZI die Einreichung eines Gesuches zur Änderung der Arzneimittelinformation mit Angabe des konkreten Zeitraumes der geplanten Einreichung angeben. Dies wird von Swissmedic als verbindliche Zusage zur Umsetzung der entsprechenden Massnahmen gewertet. Falls Swissmedic mit den Massnahmen und dem angegebenen Zeithorizont einverstanden ist, erfolgt keine weitere Korrespondenz. Die Zulassungsinhaberin ist dann verpflichtet die angekündigte Anpassung als Gesuch C.I.14 (Typ II) einzureichen. Die Anpassung wird inhaltlich im Rahmen dieses Gesuches geprüft und verfügt. Kommt Swissmedic zu abweichenden Ergebnissen des vorgelegten Massnahmenplan der ZI, wird dies im Rahmen eines Signalverfahrens an die ZI kommuniziert.

Sieht die ZI eine durch eine ausländische Behörde geforderte risikominimierende Massnahme für die Schweiz als nicht angezeigt an, so ist dies gegenüber Swissmedic klar zu begründen (siehe «Signal Notification Form» unter «Rationale for any discrepancies»). Die Stellungnahme der ZI wird durch Swissmedic evaluiert. Falls Swissmedic mit den abweichenden Massnahmen einverstanden ist, erfolgt keine weitere Korrespondenz. Kommt Swissmedic zu abweichenden Ergebnissen des vorgelegten Massnahmenplan der ZI, wird dies im Rahmen eines Signalverfahrens an die ZI kommuniziert.

7.2 Meldung von sicherheits- und wirksamkeitsrelevanten Ergebnissen aus PSUR/PBRER/PSUSA Verfahren ausländischer Behörden

Risikominimierende Massnahmen, die im Rahmen von PSUR/PBRER/PSUSA Verfahren, durch die im Kapitel 7.1 aufgeführten Behörden angeordnet werden, sind innerhalb von 3 Monaten¹ an Swissmedic zu melden.

Die Meldung erfolgt mittels «Signal Notification Form». Dabei sind die vorgesehenen Massnahmen für die Schweiz darzulegen. Die Einreichung eines Gesuches um Anpassung der Arzneimittelinformation oder anderer risikominimierender Massnahmen kann zeitgleich erfolgen. Ist dies der Fall, so sollte im Formular «Signal Notification Form» ein Verweis auf die entsprechende Gesuchs ID enthalten sein oder auf die geplante Gesuchseinreichung hingewiesen werden.

7.3 Signalmeldepflicht bei Arzneimittel mit dem Zulassungsstatus «Bekannter Wirkstoff (BWS)»

Bei Arzneimitteln mit dem Zulassungsstatus «BWS» gilt grundsätzlich die Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des jeweiligen Referenzarzneimittels.

Behördensignale wie in Kapitel 7.1 und 7.2 aufgeführt, sind, um Redundanzen zu vermeiden, a priori von den ZI der Referenzpräparate zu melden.

Leitet Swissmedic Massnahmen aus den Ergebnissen der wirkstoffspezifischen Signalevaluation ab, so sind diese i.d.R. auf alle in der Schweiz mit dem Wirkstoff zugelassenen Arzneimittel übertragbar. ZI von Arzneimitteln mit dem Zulassungsstatus «BWS ohne Innovation» sind verpflichtet den zeitnahen Nachvollzug der Anpassung der Arzneimittelinformation an das Referenzpräparat durchzuführen.

Für Arzneimittel mit dem Zulassungsstatus «BWS ohne Innovation» wird die Signalmeldepflicht von Behördensignalen mit der fristgerechten Einreichung des Gesuches um Anpassung der Arzneimittelinformation erfüllt (Anpassung an das Referenzpräparat).

Ist das Referenzpräparat nicht mehr zugelassen, so geht die primäre Verantwortung der Verfolgung internationaler Behördensignale an die ZI des/der Arzneimittel «BWS» über und damit auch die initiale Meldepflicht des Signals gemäss den in Kapitel 7.1 und 7.2 genannten Fristen.

Firmeninterne Signale sind unabhängig der Zulassungskategorie des Arzneimittels an Swissmedic gemäss Kapitel 6 meldepflichtig.

8 Gebührenverrechnung

Swissmedic erhebt für Verwaltungsverfahren im Rahmen der Signalbearbeitung (z. B. Umsetzung Anpassung der AI, DHPC, Sistierung, Widerruf) Gebühren nach Aufwand (Art. 1 i.V.m. Art. 4 GebV).

9 Umsetzung risikominimierender Massnahmen bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, Biosimilar und Co-Marketing Arzneimitteln

Swissmedic evaluiert Signale i.d.R. Wirkstoff- und in bestimmten Fällen auch Substanzklassenbasiert. Sofern mehrere ZI von einem Signal betroffen sind, erfolgt die Kommunikation bezüglich inhaltlicher Aspekte sowie geplanter risikominimierender Massnahmen im Rahmen des Signals i.d.R. mit den ZI der jeweiligen Referenzarzneimittel (dies gilt auch für Biosimilars) sowie mit den ZI von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *mit Innovation*.

Wenn das Referenzarzneimittel nicht mehr zugelassen ist, wird die Kommunikation mit den ZI von Biosimilars und von bekannten Wirkstoffen mit und ohne Innovation geführt.

Die ZI von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation*, Biosimilars und Co-Marketing Arzneimitteln werden per Vorbescheid und Verfügung über den Ausgang der Signalevaluation dann informiert, wenn zusätzliche risikominimierende Massnahmen notwendig sind, wie z.B. eine DHPC oder die Einführung von Schulungsmaterialien.

Für die ZI besteht das generell geltende Aktualisierungsgebot nach Artikel 28 VAM (Verpflichtung die Arzneimittelfach- und Patienteninformationen an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen, respektive an das Referenzarzneimittel).

Bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation* muss die Fachinformation und die Patienteninformation textlich mit derjenigen des/r Referenzarzneimittel/s identisch sein (Anhang 4 Ziff. 1 Abs. 5 respektive Anhang 5 Ziff. 1 Abs. 6 der AMZV).

Auch für die ZI von Biosimilars gilt, dass insbesondere Änderungen in den Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformation des Referenzpräparates (Fachinformation: Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen und Unerwünschte Wirkungen) aktiv verfolgt und unaufgefordert entweder ein entsprechendes genehmigungspflichtiges Änderungsgesuch oder im Rahmen einer Signalmeldung via Portal eine nachvollziehbare wissenschaftliche Begründung im Falle der Nicht-Anpassung eingereicht werden muss.

Swissmedic erwartet die Anpassungen an das Referenzarzneimittel innerhalb von 3 Monaten nach Publikation der aktualisierten Arzneimittelinformationstexte des Referenzarzneimittels.

Bei Co-Marketing-Präparaten sind Änderungen innerhalb von 30 Tagen nach Genehmigung der Änderungen des Basispräparates der Swissmedic zu melden. Dabei müssen die für das Basispräparat genehmigten Änderungen für das Co-Marketing Arzneimittel unverändert übernommen werden.

10 Formale Anforderungen an die Signalmeldung

Signalmeldungen gemäss Kapitel 6.1 sowie Kapitel 7 sind wie folgt an Swissmedic zu richten:

- Adressat: Abteilung Arzneimittelsicherheit, Einheit Risikomanagement
- Die Signalmeldungen können per Post (CD) oder via Portal eingereicht werden.
- Für initiale Signalmeldungen sowie für Follow-up Meldungen zu Signalen *ohne Swissmedic Signal ID* (Signal Nr.) ist das Formular «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form» zu verwenden. Der Begleitbrief entfällt. Zusätzliche Dokumente zur Signalmeldung wie assessment reports anderer Behörden, ausführliche Stellungnahmen, Referenzen etc. sind als Beilage zusammen mit dem, vollständig ausgefüllten Meldeformular einzureichen. Bei fehlenden Informationen ist darzulegen, bis wann Swissmedic weitere Angaben erwarten kann.
- Bei Portalübermittlung wird eine «Acceptance of delivery» generiert. Für die postalischen Signalmeldungen sendet Swissmedic keine Empfangsbestätigungen.
- Für Informationen zu Signalen, die bereits eine Ihnen bekannte Swissmedic Signal ID haben, ist das Meldeformular nicht zu verwenden; es ist ein Begleitbrief beizulegen, welcher die Signal ID im Betreff eindeutig wie folgt vermerkt:
Betreff: Swissmedic signal ID_Active substance _adverse reaction (MedDRA term)

Beachten Sie bei Portaleinreichungen bitte folgende Punkte:

- Bitte reichen Sie die Signaldokumentation unter „safety communication“ ein.
- Für Informationen zu Signalen *mit Swissmedic Signal ID*: Aktuell werden Signale noch nicht auf dem Portal angezeigt. Einreichung von Informationen zu Signalen mit Signal ID können daher nur unter korrekter Angabe der Signal ID im Begleitbrief (siehe oben) zugeordnet werden.

11 Informationen zur Gesuchseinreichung „Änderung der Arzneimittelinformationen“ im Rahmen von Signalevaluationen durch Swissmedic

Im Rahmen von Signalevaluationen durch Swissmedic wird gemäss Signalprozess, der definitive Textwortlaut für die Änderung der Arzneimittelinformation und/oder Packmittel mit Signalabschluss verfügt.

Nach der Signalverfügung ist die Änderung der Texte im Rahmen des Gesuchs **C.I.1 a) Typ IA_{IN}** innerhalb von 30 Kalendertagen bei Swissmedic einzureichen. Rechtsgrundlage ist Art. 21 VAM.

Die Publikation der aktualisierten Arzneimittelinformationstexte muss zeitnah, spätestens aber 70 Tage nach der Signalverfügung erfolgen.

Diese Änderungsgesuche dürfen allerdings nicht im Rahmen eines Mehrfachgesuches eingereicht werden.

Der Signalprozess im Detail:

- Wird von der ZI bereits mit dem «Signal Notification Form» der vorgesehene Änderungsentwurf für die Arzneimitteltexthe in der Korrespondenzsprache vorgelegt, wird Swissmedic diesen prüfen und bei Akzeptanz direkt verfügen. Allfällige Korrekturen wird Swissmedic der ZI schriftlich mitteilen.
- Gibt Swissmedic im Rahmen der Signalevaluation eine Änderung der Arzneimittelinformation vor, so wird der Textwortlaut der Änderung der ZI per Brief (Signale mit Signal ID) mitgeteilt (soweit der Textwortlaut nicht durch die Zulassungsinhaberin bereits vorgelegt wurde). Die ZI erhält die Gelegenheit zu den Massnahmen und dem Textwortlaut der Änderung Stellung zu nehmen.

Sofern keine gegenteilige Mitteilung der ZI innerhalb der vorgegebenen Frist vorgelegt wird, wird vom Einverständnis der ZI ausgegangen und Swissmedic wird den Text direkt verfügen und das Signal mit der Verfügung abschliessen.

Bei gegenteiliger Mitteilung durch die ZI wird Swissmedic die Antwort der Firma begutachten und mittels Vorbescheid diese Evaluationsergebnisse und die sich daraus ableitenden Forderungen per Vorbescheid an die ZI mitteilen. Die ZI hat dann erneut, im Rahmen der Antwort auf den Vorbescheid, die Möglichkeit zur Stellungnahme zu den Forderungen. Nach dessen Prüfung werden die Massnahmen basierend auf den Ergebnissen der Evaluation in Form einer beschwerdefähigen Verfügung angeordnet.

- Bei umfangreichen und komplexen Änderungen kann Swissmedic den Wortlaut allgemein vorgeben. In diesem Fall soll die ZI den definitiven Text in Deutsch oder Französisch ggf. zusammen mit einer Stellungnahme einreichen. Nach Begutachtung des Textvorschlags, teilt Swissmedic der ZI den Begutachtungsentscheid inkl. allfälliger Textkorrekturen im Rahmen eines Vorbescheids mit.

Nach der Antwort der ZI auf den Vorbescheid wird der definitive Text verfügt.

Nach der Verfügung des Textwortlauts im Rahmen des Signalabschlusses sind die angepassten Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexte als Gesuch C.I.1 a) Typ IA_{IN} einzureichen. Bitte referenzieren Sie bei den Gesuchseinreichungen immer auf die entsprechende Signal-ID. Die Gesuchstypen für Änderungsgesuche von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation*, Biosimilars sowie Co-Marketing Präparaten sind den entsprechenden gültigen Wegleitungen zu entnehmen.