

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	1
1.1	Definitionen	1
1.1.1	Wichtige und selten angewendete Antidota	1
1.2	Abkürzungen	2
2	Einleitung und Zielsetzung	2
3	Geltungsbereich	2
4	Rechtsgrundlagen	3
5	Gebühren	3
6	Begutachtungsgrundsätze	3
6.1	Anerkennung des „ <i>well established use</i> “ für wichtige und selten angewendete Antidota	3
6.2	Abgabekategorie	4
7	Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen	4
7.1	Administrative Unterlagen (Modul 1).....	4
7.2	Quality Overall Summary (Modul 2, Section 2.3)	4
7.3	Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation (Modul 3).....	4
7.3.1	Qualität des Wirkstoffs.....	4
7.3.2	Qualität des Fertigprodukts.....	4
8	Auflagen	5
8.1	Allgemein.....	5
8.2	Pharmakovigilanz	5

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor/in
1.1	01.03.2021	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	stb

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Definitionen

1.1.1 Wichtige und selten angewendete Antidota

Wichtige und selten angewendete Antidota sind Präparate zur Behandlung von Vergiftungen,

- deren Substanz und Dosierung in den Listen tox info suisse (ehemals STIZ: Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum) oder AAPot erwähnt sind,
- die für eine Anwendung bestimmt sind, wie sie in den Dokumenten der unter Buchstabe a) erwähnten Einrichtungen vorgesehen ist (z.B. Indikationen, Dosierung) und
- die in der Schweiz pro Jahr nicht mehr als fünf von 10'000 Personen betreffen oder die für Krisenfälle (z.B. bewaffnete Konflikte, Attentate, Atomunfälle) vorgesehen sind

Alle drei Kriterien (a bis c) müssen kumulativ erfüllt sein, damit ein Arzneimittel als wichtiges und selten angewendetes Antidota gilt.

1.2 Abkürzungen

AApot	Armeeapotheke der Schweizerischen Eidgenossenschaft
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, SR 812.212.22)
AW	Anweisung
BAG	Bundesamt für Gesundheit
CEP	Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
DMF	Drug Master File
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
GMP	Good Manufacturing Practice
GSASA	Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker
GebV-Swissmedic	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (Heilmittelgesetz, SR 812.21)
NAS	Neue aktive Substanz
NTA	Notice to Applicants
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PMS	Post Marketing Surveillance
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (SR 812.212.23)
WL	Wegleitung

2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Wegleitung (WL) beschreibt die Voraussetzungen, die zu erfüllen sind, damit die Anforderungen an ein Zulassungsgesuch für wichtige und selten angewendete Antidota vereinfacht werden und konkretisiert diese Anforderungen. Es handelt sich um eine WL, die sich an die Verwaltungsorgane richtet und somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Die WL dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung von selten angewendeten Antidota einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Privaten soll durch die Publikation der Anleitung transparent gemacht werden, welche Anforderungen gemäss Praxis von Swissmedic zu erfüllen sind, damit entsprechende Zulassungsgesuche möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) veröffentlicht in seinem Bulletin jährlich eine Liste mit einem Antidota-Sortiment zuhanden der öffentlichen Apotheken, der Spitäler und der Antidot-Regionalzentren. Die Liste wird von der Arbeitsgruppe „Antidota“ von tox info suisse und der Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker (GSASA) verfasst und aktualisiert. Zudem verfügt die Armeeapotheke (AApot) über ein Sortiment von Antidota für Krisenfälle. Für zahlreiche wichtige und selten angewendete Antidota liegt keine Marktzulassung in der Schweiz vor. Damit jederzeit eine wirtschaftliche Versorgung der Schweiz mit diesen Arzneimitteln sichergestellt ist, hat Swissmedic beschlossen, die Zulassungsbedingungen für solche Präparate zu vereinfachen.

3 Geltungsbereich

Diese Anleitung gilt für die Zulassung von wichtigen und selten angewendeten Antidota (Ziff. 1.1.1) sowie deren Zulassungserweiterungen.

Wenn die Versorgung des Schweizer Marktes nur so sicher gestellt werden kann, wendet Swissmedic diese Anleitung auch für wichtige Antidota an, die häufiger zum Einsatz kommen, aber schwierig zu beschaffen sind, namentlich für unspezifische Antidota wie Aktivkohle und wirtschaftlich nicht rentable Präparate.

Diese Anleitung gilt nicht für häufig angewendete Antidota (z.B. Naloxon, Flumazenil) oder für selten verwendete Antidota, die nicht auf den Listen von tox info suisse und der AAPot aufgeführt sind oder deren Anwendungsempfehlungen von jenen der erwähnten Listen abweichen (z.B. andere Indikationen). In diesen Fällen muss das Standard-Zulassungsverfahren auf Grundlage einer angemessenen technischen, präklinischen und klinischen Dokumentation gewählt werden. Eine vereinfachte Zulassung auf der Basis einer geeigneten bibliographischen Dokumentation bleibt vorbehalten.

4 Rechtsgrundlagen

Das vereinfachte Verfahren für die Zulassung wichtiger und selten angewendeter Antidota richtet sich nach:

Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG):

- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV):

- Art. 3 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen
- Art. 12 Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV):

- Art. 27a Radiopharmazeutika und Antidota mit allgemeiner medizinischer Verwendung

5 Gebühren

Für wichtige und selten angewendete Antidota besteht ein überwiegendes öffentliches Interesse an der Gebührenbefreiung. Aus diesem Grund verzichtet Swissmedic bei Gesuchen für diese Antidota in Anwendung von Art. 12 GebV-Swissmedic auf die Gebührenerhebung.

6 Begutachtungsgrundsätze

6.1 Anerkennung des „*well established use*“ für wichtige und selten angewendete Antidota

Gemäss Art. 27a VAZV können Antidota, die einen Wirkstoff enthalten, der in keinem anderen von Swissmedic zugelassenen Arzneimittel enthalten ist oder war, vereinfacht zugelassen werden, wenn der Wirkstoff für die beantragte Indikation und Anwendungsart seit mindestens 10 Jahren verwendet wird und seine Sicherheit und Wirksamkeit aufgrund der gesammelten Anwendungserfahrungen allgemein anerkannt sind (Art. 27a Abs. 1 Bst. a VAZV) oder das Präparat in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle für die beantragte Indikation und Anwendungsart zugelassen ist oder war oder von der zuständigen ausländischen Behörde oder von Swissmedic für die Behandlung bestimmter Patientinnen oder Patienten bewilligt worden ist (Art. 27a Abs. 1 Bst. b VAZV). Antidota, die in das Sortiment der Armeeapotheke aufgenommen werden sollen, können vereinfacht zugelassen werden, wenn die Voraussetzung nach Art. 1 Abs. 1 Bst. a der VAZV erfüllt ist (Art. 27a Abs. 2 VAZV).

Für selten angewendete Antidota, welche die Kriterien der Liste von tox info suisse bzw. der AAPot erfüllen, verzichtet Swissmedic auf das Einfordern einer präklinischen und klinischen Dokumentation, selbst in bibliographischer Form.

Das Zulassungsgesuch basiert auf einer vollständigen Qualitätsdokumentation. Das Fehlen von präklinischen und klinischen Studien ist durch Auflagen (Ziff. 8) zu kompensieren, die eine verstärkte Überwachung unerwünschter Wirkungen im Rahmen einer entsprechenden Dokumentation der Vergiftungsfälle sicherstellen.

6.2 Abgabekategorie

Die Präparate sind grundsätzlich der Abgabekategorie A zuzuteilen. Ihre Abgabe und Anwendung ist durch einen entsprechenden Hinweis auf der Packung („ANTIDOT: nur in Notfällen und unter ärztlicher Aufsicht anwenden. Die Indikation wird von der verschreibenden Person gestellt“) auf klar abgegrenzte Situationen unter der Aufsicht von kompetenten Ärztinnen und Ärzten zu beschränken. In begründeten Ausnahmefällen, namentlich wenn die notwendige rasche Versorgung nur so sichergestellt werden kann und wenn gleichzeitig die Anwendungssicherheit gewährleistet ist, können Antidota auch der Abgabekategorie D zugeteilt werden. Dies gilt z.B. für unspezifische Antidota wie Aktivkohle.

7 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen

7.1 Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen, die formalen Anforderungen an Modul 1 sowie an den Begleitbrief sind in der *WL Formale Anforderungen HMV4* und im zugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzureichende Unterlagen HMV4* festgehalten.

7.2 Quality Overall Summary (Modul 2, Section 2.3)

Eine Zusammenfassung aller Daten aus Modul 3 ist vorzulegen.

7.3 Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation (Modul 3)

7.3.1 Qualität des Wirkstoffs

Es ist eine vollständige Qualitätsdokumentation vorzulegen (vollständiges Modul 3.2.S oder *Drug Master File* (DMF) mit entsprechendem *Letter of Access* oder, falls verfügbar, ein *Certificate of Suitability* (CEP) der EDQM) und ein GMP-Zertifikat des Herstellbetriebes einzureichen.

Wirkstoffe müssen den Anforderungen der Pharmakopöe entsprechen, insbesondere jenen der allgemeinen Monographie 2034 der Ph. Eur. „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ (vgl. Art. 8 HMG). Ausnahmen nach Absatz 4 bleiben vorbehalten.

Ein Wirkstoff, welcher nicht als Arzneistoff Verwendung findet, kann in einer nicht-pharmazeutischen Qualität eingesetzt werden. Dieser Wirkstoff soll in der höchstmöglich kommerziell erhältlichen Reinheit verwendet werden. Die einzureichende Dokumentation umfasst mindestens die Prüfspezifikation, ein Kurzbeschreibung der wesentlichen Prüfmethode(n) (z.B. Identitäts- und Gehaltsbestimmung), das Analysenzertifikat mindestens einer repräsentativen Charge mit quantitativen Analyseergebnissen, eine Kurzbeschreibung der Herstellung sowie eine Beurteilung von möglichen kritischen Verunreinigungen. Beim Vorliegen von Sicherheitsbedenken, z.B. bei potentiell kritischen Verunreinigungen, sind zusätzlich zur vorgängig erwähnten Beurteilung toxikologische Daten einzureichen.

Falls für einen Wirkstoff kein GMP-Nachweis vorhanden ist, weil dieser nicht für Arzneimittel als pharmazeutischer Wirkstoff, sondern z.B. für Lebensmittel, Kosmetika oder als Hilfsstoff hergestellt wird, muss zudem die fachtechnisch verantwortliche Person der Gesuchstellerin eine Bewertung der Herstellung des „pharma-atypischen“ Wirkstoffes durchführen. Darin ist zu diskutieren, inwieweit die GMP-Regeln berücksichtigt werden. Auf der Basis dieser Beurteilung ist das Fehlen eines GMP-Nachweises risikobasiert zu begründen. Diese risikobasierte Begründung muss von der fachtechnisch verantwortlichen Person der Gesuchstellerin unterschrieben und datiert sein (vgl. Merkblatt *GMP-Konformität ausländischer Hersteller von Wirkstoffen* und/oder von verwendungsfertigen Arzneimitteln).

7.3.2 Qualität des Fertigprodukts

Die Herstellung (einschliesslich Prüfung) des Fertigproduktes hat nach den Regeln der guten Herstellungspraxis zu erfolgen (vgl. Art. 7 HMG). Die anwendbaren Vorschriften der Pharmakopöe (beispielsweise die Monographie zu den Darreichungsformen) sind zu beachten (vgl. Art. 8 HMG). Allfällige Abweichungen sind zu begründen.

8 Auflagen

8.1 Allgemein

Das Fehlen von präklinischen und klinischen Studienresultaten bei der Zulassung von Antidota soll durch eine intensive Überwachung der unerwünschten Wirkungen bei jeder Antidotgabe und einer entsprechenden Dokumentation der Vergiftungsfälle kompensiert werden.

8.2 Pharmakovigilanz

Die Zulassungsinhaberin muss sicherstellen, dass:

- a) jeder Packung Antidot ein Exemplar des Pharmakovigilanz-Formulars beigelegt wird und
- b) die Abgabestellen mit jeder Lieferung eines Antidots aufgefordert werden, jede Abgabe unter Angabe des Präparates und des Empfängers tox info suisse zu melden.

Ausgenommen von obigen Anforderungen sind Antidota mit unspezifischer Wirkung (z.B. Aktivkohle).