

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	2
1.1	Definitionen und Begriffe	2
1.1.1	Antivenin.....	2
1.1.2	Firmenbasisdossier Antivenine	2
1.1.3	Qualifiziertes Antivenin-Depot.....	2
1.2	Abkürzungen	2
2	Einleitung und Zielsetzung	3
3	Geltungsbereich	3
4	Rechtsgrundlagen	4
5	Gebühren	4
6	Zulassung von Antiveninen	4
6.1	Zulassungsdokumentation	5
6.1.1	Obligate Unterlagen.....	5
6.1.2	Optionale Unterlagen.....	5
6.2	Arzneimittelinformation, Zusatztikette und Verpackung.....	5
6.3	Abgabekategorie	5
6.4	Änderungen, Aktualisierungen und Verzeichnis zu den Antivenin-Bewegungen	6
7	Verantwortung der beteiligten Stellen.....	6
7.1	Verantwortung der Zulassungsinhaberin	6
7.2	Verantwortung der qualifizierten Antivenin-Depots	6
7.3	Verantwortung von Tox Info Suisse	6
8	Behördliche Chargenfreigabe.....	7
9	Auflagen	7
9.1	Allgemein.....	7
9.2	Pharmakovigilance	7
10	Übergangsregelung.....	7

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor/in
2.0	01.01.2021	Umsetzung neue Pharmacovigilance-Regeln, Präzisierung der Arbeitsverteilung zwischen AApot, Swissmedic und den regionalen Zentren und Streichung des Flussdiagramms (Anhang, Kapitel 11)	fua
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	stb

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Definitionen und Begriffe

1.1.1 Antivenin

Antivenine im Sinn dieser Anleitung gelten als Humanarzneimittel; sie sind speziell für die Behandlung von Gifftierbissen entwickelte Immenseren.

Zahlreiche Schlangen-, Spinnen-, Skorpion-, Fisch- und Amphibiengifte sind Mischungen von Enzymen, die u.a. auf Nervenzellen, Blutgefässzellen, die Gerinnungskaskade oder Blutplättchen toxisch wirken. Als Antivenine gegen diese Toxine werden entsprechende Antikörper verwendet. Zur Herstellung dieser Antikörper werden in der Regel Pferde oder Schafe mit den gewünschten Toxinen immunisiert; die gebildeten Antikörper werden dann aus dem Plasma der Tiere gewonnen, aufgereinigt und aufkonzentriert. Daher wird in diesem Zusammenhang auch von tierischen Seren gesprochen¹.

Für Immenser von Tieren zur Anwendung am Menschen gibt es im Europäischen Arzneibuch eine allgemeine Monographie (01/2008:0084) und für Schlangengift-Immuneserum (Europa) eine Einzelmonographie zu Immenser für Menschen (01/2008:0145),

1.1.2 Firmenbasisdossier Antivenine

Das Firmenbasisdossier Antivenine ist spezifisch für die gesamte Antivenin-Palette einer ZulassungsinhaberIn (ZI) und beschreibt die firmenspezifischen und arzneimittelübergreifenden Aspekte, wie die Adressen und Kontaktangaben der qualifizierten Antivenin-Depots (siehe Kapitel 1.1.3) und deren verantwortlichen Personen (FvP), den Beschrieb deren gültigen Swissmedic-Bewilligungen, sowie Angaben zur Zusammenarbeit (wie Beschaffung, Lagerung, Beschriftung, Marktfreigabe, Überprüfung der Bezugsberechtigungen, Abgabe der Antivenine, u.ä.) der ZI mit den qualifizierten Antivenin-Depots sowie mit Tox Info Suisse (siehe Kapitel 7.3).

Eine Liste der relevanten Gifftierarten und der entsprechenden Antivenine gegen deren Bisse, Stiche usw. (Antivenin-Liste) ist auf der Website von Tox Info Suisse einsehbar.

Die Erstellung des Firmenbasisdossiers Antivenine erfolgt durch die ZI in Zusammenarbeit mit den oben genannten Stellen.

1.1.3 Qualifiziertes Antivenin-Depot

Ein qualifiziertes Antivenin-Depot ist eine Institution, welche Antivenine von ZulassungsinhaberInnen beschafft, lagert, verwaltet und ausliefert. Zwischen dem Depot und der ZI existiert ein Zusammenarbeitsvertrag, in dem entsprechende Verantwortungen und Tätigkeiten schriftlich geregelt sind.

Das Depot verfügt über die notwendigen kantonalen und nationalen Betriebsbewilligungen für die Weiter- und Abgabe dieser Präparate und erfüllt u.a. die relevanten GDP-Anforderungen. Idealerweise gehören die qualifizierten Antivenin-Depots dem nationalen Netzwerk Antivenin-CH an.

1.2 Abkürzungen

AMBV	Verordnung vom 14. November 2018 über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (SR 812.212.1)
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
ff.	und folgende
GDP	<i>Good Distribution Practices</i>
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 vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
NAS	Neue aktive Substanz

¹ vgl. auch WHO Website und Guideline on Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins unter http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en/

Tox Info Suisse	Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (früher: STIZ)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (SR 812.212.21)
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)
ZI	ZulassungsinhaberIn

2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Anleitung beschreibt das Verfahren für die Zulassung von Antiveninen in der Schweiz, definiert Begriffe und konkretisiert die Anforderungen und die notwendige Dokumentation zur Zulassung dieser Arzneimittelgruppe. Es handelt sich um eine Wegleitung, die sich an die Verwaltungsorgane richtet und somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Die Anleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung von Antiveninen 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.

In der Schweiz werden verschiedene exotische Giftschlangen, Skorpione, Giftspinnen usw. gehalten (öffentlich und privat) und auch wildlebende einheimische Gifftiere (insbesondere Schlangen) kommen vor. Für die medizinische Notfallbehandlung von Gifftierbissopfern besteht eine flächendeckende Antivenin-Versorgung durch Antivenin-Depots, die zusammen das Netzwerk Antivenin-CH² bilden. Die Koordination des Antiveninbedarfs, das Erstellen der gemeinsamen Antivenin-Liste, die medizinisch wissenschaftliche Beratung und der Kontakt zu behandelnden Ärzten erfolgt durch Tox Info Suisse in Zusammenarbeit mit dem Netzwerk Antivenin-CH.

Antivenine gelten gemäss Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a des Heilmittelgesetzes (HMG) als zulassungspflichtige Arzneimittel. Als immunologische Arzneimittel unterliegen Antivenine zudem der Bewilligungspflicht für die Einzeleinfuhr (Art. 44ff. AMBV) und unterstehen als tierische Seren für die Verwendung am Menschen gemäss Artikel 18ff. AMZV prinzipiell einer behördlichen Chargenfreigabepflicht. Basierend auf Artikel 18 Absatz 3 AMZV wird jedoch generell bei Antiveninen auf die Chargenfreigabe durch Swissmedic verzichtet (vgl. Ziffer 8).

In der Schweiz kommen Gifftierbisse und somit die Anwendung von entsprechenden Antiseren zur Behandlung eines lebensbedrohenden Zustandes nur sehr selten vor (rund 40-55 Bisse/Jahr). Für diese Arzneimittelkategorie kann daher generell der Orphan Drug Status gemäss Artikel 4 VAZV anerkannt werden. Somit sind die Voraussetzungen für ein vereinfachtes Zulassungsverfahren gemäss Artikel 14 Absatz 1 Buchstabe f HMG erfüllt. Um die Verfügbarkeit von lebensrettenden, spezifischen Antiveninen sicherzustellen, werden die Anforderungen an die wissenschaftliche Dokumentation zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit angemessen berücksichtigt. Da bei Antiveninen in der Regel nur wenige Qualitätsunterlagen sowie limitierte Daten aus präklinischen und klinischen Studien vorliegen, ist eine Kompensation durch eine intensive Überwachung bei jeder Antiveningabe (Pharmakovigilance, vgl. Ziffer 9.2) notwendig.

Das Zulassungsgesuch beinhaltet administrative Daten, arzneimittelspezifische Daten, die mittels dem Formular *Neuzulassung Änderung Antivenin HmV4* und zugehörigen Beilagen festgehalten werden sowie arzneimittelübergreifende Daten, die in einem «Firmenbasisdossier Antivenine» zusammengefasst werden und spezifisch sind für eine einzelne ZI von Antiveninen.

3 Geltungsbereich

Diese Anleitung gilt für die Zulassung von Antiveninen (vgl. Ziffer 1.1.1) sowie deren Zulassungserweiterungen und grössere Änderungen des Typs II.

² Antivenin-CH ist das Netzwerk der schweizerischen Antivenin-Depots und organisiert sich innerhalb der Arbeitsgruppe „Antidota“ des Schweizerischen Vereins der Amts- und Spitalapothecker (GSASA) und Tox Info Suisse. Tox Info Suisse koordiniert die Verbundtätigkeit. Link: www.toxinfo.ch: für Fachpersonen > Antidote > Antivenin-CH.

Swissmedic kann diese Anleitung auch für Immunpräparate anwenden, die aus tierischen Seren gewonnen werden, zur Behandlung von seltenen Vergiftungen (z.B. durch Giftpflanzen, bakterielle Toxine) vorgesehen und nicht anderen Anforderungen unterstellt sind.

Die vorliegende Anleitung kommt nicht zur Anwendung für biotechnologisch hergestellte Antiveninpräparate.

4 Rechtsgrundlagen

Das Verfahren für die Zulassung von Antiveninen richtet sich nach:

HMG:

- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 11 Zulassungsgesuch
- Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren
- Art. 17 Behördliche Chargenfreigabe
- Art. 59 Meldepflicht, Meldesystem, Melderecht

AMBV:

- Art. 3ff. Betriebsbewilligungen
- Art. 44 Bewilligung für Einzeleinfuhr

VAM:

- Art. 3 Zulassungsgesuch
- Art. 21 bis 25 Änderungen der Zulassung
- Art. 61 bis 66 und Anhang 3 Vigilance

AMZV:

- Art. 3 bis 5 Anforderungen an die Dokumentation
- Art. 12 bis 17 Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation
- Art. 18 bis 22 Behördliche Chargenfreigabe und Ausnahmen davon

VAZV:

- Art. 4 bis 7 Anerkennung des Status als wichtiges Arzneimittel für seltene Krankheiten (Humanarzneimittel, Orphan Drugs)
- Art. 24 bis 26 Anforderungen an die Zulassung von wichtigen Arzneimitteln für seltene Krankheiten

GebV-Swissmedic:

- Art. 12 Gebührenreduktion im öffentlichen Interesse

5 Gebühren

Für sämtliche Antivenine wird der Orphan Drug Status gemäss Artikel 4 bis 7 VAZV anerkannt, und es besteht ein überwiegendes öffentliches Interesse an der Gebührenbefreiung. Aus diesem Grund verzichtet Swissmedic bei Gesuchen um Anerkennung des Status als wichtiges Arzneimittel für seltene Krankheiten und bei Gesuchen um Einzeleinfuhrbewilligungen gemäss Artikel 32 Absatz 1 AMBV bei Antiveninen in Anwendung von Artikel 12 GebV-Swissmedic auf die Gebührenerhebung.

6 Zulassung von Antiveninen

Gesuchstellerinnen, welche über die gemäss Artikel 10 HMG notwendigen Zulassungsvoraussetzungen verfügen, reichen die Unterlagen gemäss Kapitel 6.1 ein. Swissmedic prüft die vorgelegte Dokumentation gemäss den für diese Arzneimittelgruppe festgelegten Kriterien und teilt der Gesuchstellerin den Entscheid mittels Verfügung mit. Eine entsprechende Zulassungsbescheinigung wird gebührenpflichtig auf Bestellung ausgestellt oder kann von der Zulassungsinhaberin via Swissmedic-Portal ausgedruckt werden. Die Zulassung wird im Swissmedic Journal publiziert.

Jährlich schickt die ZI an Swissmedic ein aktualisiertes Firmenbasisdossier Antivenine, eine aktualisierte Gifftierbissstatistik und ein Verzeichnis der Antivenin-Bewegungen der letzten 12 Monate. Sofern die ZI davon Kenntnis hat, unterbreitet sie der Swissmedic entsprechende Änderungsgesuche zu ihren Antiveninen (vgl. Ziffer 6.4).

6.1 Zulassungsdokumentation

6.1.1 Obligate Unterlagen

- a) Begleitbrief
- b) Formular *Neuzulassung Änderung Antivenin HMV4* mit den zusätzlich einzureichenden Dokumenten (u.a. sind zwingend einzureichen):
Formular *Volldeklaration HMV4* zwecks Angabe der vollständigen Zusammensetzung, Analysezertifikat(e) des Herstellers, Kopie der ausländischen Arzneimittelinformation, Kopie der ausländischen Packungstexte und Manuskript der Zusatzetikette, vgl. Ziffer 6.2);
- c) Firmenbasisdossier Antivenine (als Beilage des Formulars *Neuzulassung Änderung Antivenin HMV4*):
Falls Swissmedic bereits im Besitz eines entsprechenden und aktuellen (nicht älter als 1 Jahr) Firmenbasisdossier Antivenine ist, kann die Gesuchstellerin auf dieses verweisen.

6.1.2 Optionale Unterlagen

Soweit verfügbar sind weitere Unterlagen als optionale Beilagen des Formular *Neuzulassung Änderung Antivenin HMV4* einzureichen, wie z.B.:

- Formular *Herstellerangaben HMV4*;
- Formular *Status Zulassungsgesuche im Ausland HMV4*;
- Kopien von behördlichen Chargenfreigabezertifikaten;
- weitere Qualitätsunterlagen (Angaben zum Herstellprozess, zur Virensicherheit, zu Spezifikationen und Stabilität usw.);
- Präklinische Dokumente;
- Klinische Dokumente.

6.2 Arzneimittelinformation, Zusatzetikette und Verpackung

Die ZI schickt Swissmedic eine Kopie der ausländischen Arzneimittelinformation (Packungsbeilage). Liegt diese in Deutsch, Französisch, Italienisch oder Englisch vor, so müssen auf einer Zusatzetikette die folgenden Angaben in Deutsch und Französisch gemacht werden:

- Zulassungsinhaberin (Firma und Sitz gemäss Handelsregisterauszug);
- Zulassungsnummer für die Schweiz;
- Abgabekategorie A.

Enthält das Antivenin für den Schweizer Markt eine Packungsbeilage nicht in Deutsch, Französisch, Italienisch oder Englisch, so müssen auf der Zusatzetikette folgende Angaben in Deutsch und Französisch gemacht werden:

- Zulassungsinhaberin (Firma und Sitz gemäss Handelsregisterauszug);
- Zulassungsnummer für die Schweiz;
- Abgabekategorie A;
- Indikation* (mit genauer Bezeichnung der Gifftierspezies in lateinischer Sprache) und
- empfohlene Dosierung* .

Letztere zwei Angaben (*) können auch nur in Englisch gemacht werden.

Die Zusatzetikette muss auf jede äussere Verpackung (Sekundärverpackung) von Antiveninen für den Schweizer Markt geklebt werden.

Von den weiteren Packungselementen (Sekundärverpackung, Flaschenetiketten usw.) muss mit dem Gesuch um Erstzulassung, respektive mit entsprechenden Änderungsgesuchen, eine Kopie der ausländischen Packungstexte an Swissmedic geschickt werden. Liegen diese zum Zeitpunkt der Gesuchstellung noch nicht vor, können sie auch nachgereicht werden.

6.3 Abgabekategorie

Antivenine werden der Abgabekategorie A (verschärfte Verschreibungspflicht) zugeteilt.

6.4 Änderungen, Aktualisierungen und Verzeichnis zu den Antivenin-Bewegungen

Die ZI schickt Swissmedic folgende Unterlagen ein:

- Arzneimittelspezifische Änderungsgesuche mit dem Formular *Neuzulassung Änderung Antivenin HMV4* (inkl. ggf. aktualisierte zusätzlich einzureichende Dokumente).
- Jährliche Aktualisierung des Firmenbasisdossier Antivenine (bleibt das der Swissmedic vorliegende, aktuelle Dossier unverändert, kann auf dieses verwiesen werden);
- Verzeichnis der in den letzten 12 Monaten eingeführten und ausgelieferten Antivenin-Chargen und der in dieser Zeitspanne verwendeten Arzneimittel (Umsatzstatistik, Verzeichnis der Antivenin-Bewegungen).

7 Verantwortung der beteiligten Stellen

7.1 Verantwortung der Zulassungsinhaberin

Diese richtet sich nach den heilmittelrechtlichen Vorgaben. Für Antivenine sind namentlich folgende Anforderungen zu beachten:

- Vorliegen von Einzeleinfuhrbewilligungen für jede Antivenin-Einfuhr gemäss Artikel 44 Absatz 1 AMBV;
- Dokumentierte Freigabe jeder eingeführten Antivenin-Charge für den Schweizer Markt: Basis für die Marktfreigabe von Antiveninen sind u.a. die Kontrolle von vorliegenden Qualitätsunterlagen, wie Analysenzertifikaten (technische Freigaben der Hersteller, Chargenfreigabezertifikate von anderen Behörden usw.), Chargenidentifikation und die Kontrolle der korrekten Beschriftung der Antivenine mit der entsprechenden CH-spezifischen Zusatzetikette (mindestens Angaben der Zulassungsnummer, der ZI und der Abgabekategorie A).
- **Durch entsprechende schriftliche Vereinbarungen (Zusammenarbeitsvertrag) können die nachfolgend aufgelisteten Tätigkeiten - die im Verantwortungsbereich der ZI liegen - an qualifizierte Antivenin-Depots delegiert werden:**
- Beantragung der Einzeleinfuhrbewilligungen für jede Antivenin-Einfuhr im Namen der ZI gemäss Artikel 44 Absatz 1 AMBV;
- Bestellung, Lagerung, Auslieferung (24h-Pikettdienst), Logistik und Beschriftung der Antivenine mit entsprechender Zusatzetikette;
- Zusendung der Formulare für Pharmakovigilancemeldungen (UAW) mit jeder Antivenin-Lieferung an behandelnde Ärzte. Alternativ zur postalischen Zusendung kann den behandelnden Ärzten der Link zum Formular auf der Swissmedic-Homepage mitgeteilt werden;
- Meldung jeder Antivenin-Auslieferung an Tox Info Suisse, zusammen mit der Angabe des entsprechenden Arzneimittels und Empfängers.

7.2 Verantwortung der qualifizierten Antivenin-Depots

- Lieferung der Angaben zu den jährlich eingeführten und ausgelieferten Antiveninen an die entsprechende ZI;
- Besitz der notwendigen Bewilligungen (Grosshandel, Detailhandel usw.), welche es auch ermöglichen, dass die Antivenine über das Antivenin-Netzwerk ausgetauscht werden können;
- Verantwortung über die GDP-konforme Lagerverwaltung und Auslieferung der zugelassenen Antivenine;
- ein 24h-Pikettdienst in Zusammenarbeit mit dem Netzwerk Antivenin-CH, der garantiert, dass die Antivenine bei jedem Notfall unverzüglich ausgeliefert werden können.

7.3 Verantwortung von Tox Info Suisse

- Medizinisch-wissenschaftliche Begleitung im Vergiftungsfall in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten;
- Bearbeitung der Pharmakovigilanceauflagen zu Antiveninen in Zusammenarbeit mit der ZI und Swissmedic;

- Lieferung der notwendigen Daten zu den jährlich angewendeten Antiveninen an Swissmedic und die entsprechende Zi zwecks Erstellung der Umsatzstatistik (Verzeichnis der Antivenin-Bewegungen);
- Erstellung einer jährlichen Statistik zu den aufgetretenen Gifftierbissen (Gifftierbissstatistik) und der entsprechenden Behandlung und Aufnahme dieser Daten in den Toxikovigilance-Bericht zuhanden von Swissmedic oder einer Veröffentlichung dieses Berichts, so dass Swissmedic Zugriff auf diesen hat.

8 Behördliche Chargenfreigabe

Gemäss Artikel 18 Absatz 3 AMZV werden die Antivenine von einer behördlichen Chargenfreigabepflicht befreit.

9 Auflagen

9.1 Allgemein

Das Fehlen von umfassenden Qualitätsunterlagen und präklinischen und klinischen Studienresultaten bei der Zulassung von Antiveninen soll durch eine intensive Überwachung jeder Antiveningabe (auch wenn keine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) aufgetreten ist) und einer entsprechenden Dokumentation der Vergiftungsfälle kompensiert werden.

Jede Verabreichung von Antiveninen soll mit einer Meldung an Tox Info Suisse dokumentiert werden. Zusammen mit der Meldepflicht gemäss Art. 59 HMG ist die intensive Überwachung der Antiveninabgabe gewährleistet.

9.2 Pharmakovigilance

- Jeder ausgelieferten Packung Antivenin wird ein Exemplar des Pharmakovigilance-Formulars³ beigelegt, das vom Anwender ausgefüllt und an Swissmedic (auch möglich via E-Mail an die Adresse vigilance@swissmedic.ch) übermittleit wird. Tox Info Suisse kann die Abgabestellen bei der Pharmakovigilance unterstützen.
- Die Abgabestellen melden an Tox Info Suisse, welches Antivenin abgegeben wurde und wer der Empfänger ist.

10 Übergangsregelung

Bis zum abschliessenden Zulassungsentscheid verlängert Swissmedic auf entsprechenden Antrag hin die befristeten Bewilligungen zum Vertrieb von nicht zugelassenen Arzneimitteln gemäss Artikel 9b HMG.

³ Das Meldeformular existiert in deutscher und französischer Sprache, kann vom Schweizerischen Heilmittelinstitut in bereits gedruckter Version bezogen oder von der Website von Swissmedic: www.swissmedic.ch, Marktüberwachung, Meldungen unerwünschter Wirkungen, Formulare heruntergeladen werden. Es kann auch online ausgefüllt und Tox Info Suisse per E-Mail zugestellt werden.