

Heilmittelverordnungspaket IV

Erläuternder Bericht zur Teilrevision der

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV)

Stand: Mai 2017

Allgemeine Erläuterungen.....	4
Erläuterungen zu den einzelnen Artikeln	4
1. Abschnitt: Allgemeine Bestimmungen.....	4
Art. 2 Allgemeine Voraussetzungen	4
2. Abschnitt: Anforderungen an die Dokumentationen für die Zulassung eines Arzneimittels der Humanmedizin (Humanarzneimittel)	4
Art. 5 Dokumentation über die klinischen Prüfungen	4
Art. 5a Dokumentation zum Pharmacovigilance-Plan	5
3. Abschnitt: Anforderungen an die Dokumentationen für die Zulassung eines Arzneimittels der Veterinärmedizin (Tierarzneimittel).....	5
Art. 9 Zusätzliche Dokumentation über die Unbedenklichkeit und über Rückstände bei Untersuchungen an Nutztieren	5
Art. 10 Zulässigkeit pharmakologisch wirksamer Stoffe und Vorschlag der Absetzfristen	6
4. Abschnitt: Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation	6
Art. 12 Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial	6
Art. 13 Fachinformation	6
Art. 14 Packungsbeilage.....	7
Art.14a Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung und Arzneimittel mit verschärften Warnhinweisen.....	8
Art. 14b Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen	9
Art. 15 Tierarzneimittelinformation.....	9
Art. 16 Ausnahmen.....	9
Art. 22 Meldepflicht der ZulassungsinhaberIn	9
5a. Abschnitt: Änderungen nach den Artikeln 21–24 VAM	9
Art. 22a Einstufung der Änderungen	9
Art. 22b Sammelgesuche	10
Art. 22c Mehrfachgesuche.....	10
6. Abschnitt: Übergangs- und Schlussbestimmungen	11
Art. 23c Übergangsbestimmungen zur Änderung vom [Datum des Inkrafttretens]	11
Anhang 1 Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial von Humanarzneimitteln.....	11
Anhang 1a Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial von homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln ohne Indikation und Arzneimitteln der Gemmotherapie ohne Indikation.....	12
Anhang 1b Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial von asiatischen Arzneimitteln ohne Indikation.....	12
Anhang 2 Besondere Anforderungen betreffend Alkoholgehalt, Konfektionierung und Kennzeichnung alkoholhaltiger Arzneimittel der Humanmedizin	13
Anhang 3 Anforderungen an die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen von Humanarzneimitteln	13
Anhang 3a Liste der deklarationspflichtigen Hilfsstoffe.....	14

Anhang 4	Anforderungen an die Fachinformation für Humanarzneimittel	14
Anhang 5.1	Anforderungen an die Packungsbeilage für Humanarzneimittel («Patienteninformation»).....	15
Anhang 5.2	Anforderungen an die Patienteninformation für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel	15
Anhang 5.3	Anforderungen an die Patienteninformation für Phytoarzneimittel	16
Anhang 5.4	Anforderungen an die Patienteninformation für Arzneimittel der asiatischen Medizin ohne Indikation	16
Anhang 6	Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel.....	16
Anhang 7^(bisher)	Genehmigungspflichtige Änderungen nach Artikel 10 VAM.....	17
Anhang 8	Meldepflichtige Änderungen nach Artikel 11 VAM.....	17
Anhang 9	Wesentliche Änderungen nach Artikel 12 VAM	17
Anhang 7^(neu)	Liste der Änderungen nach den Artikeln 21–24 VAM	17
Inkrafttreten	17

Erläuterungen zur Änderung der Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV)

Allgemeine Erläuterungen

Die vorliegende Arzneimittel-Zulassungsverordnung wurde lediglich teilrevidiert. Sie enthält insbesondere geänderte oder neue Regelungen zu folgenden Themen:

- Anforderungen an die Zulassungsdokumentation
- Anforderungen an die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel
- Anforderungen an die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen
- Anforderungen an die Kennzeichnung von Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung
- Einstufung und Zusammenfassung von Änderungen der Zulassung nach den Artikeln 21 bis 24 der revidierten Arzneimittelverordnung (revVAM)

Erläuterungen zu den einzelnen Artikeln

1. Abschnitt: **Allgemeine Bestimmungen**

Art. 2 Allgemeine Voraussetzungen

Die Anforderung zur Einreichung eines pädiatrischen Prüfkonzepts wurde mit dem revidierten Heilmittelgesetz (Art. 54a revHMG) geschaffen und soll die Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln fördern. Soweit dies nach Art. 5 der revidierten Verordnung über die Arzneimittel (VAM; SR 812.212.21) verlangt wird, muss ein Zulassungsgesuch daher ein pädiatrisches Prüfkonzept oder einen Entscheid der Swissmedic über die Gewährung einer Freistellung von der Pflicht zur Erstellung eines pädiatrischen Prüfkonzepts oder um Zurückstellung der Einleitung oder des Abschlusses von Massnahmen aus dem Prüfkonzept beinhalten (Buchstabe c). Andernfalls treten die Rechtsfolgen nach Art. 3 Abs. 3 und 4 revVAM ein.

2. Abschnitt: **Anforderungen an die Dokumentationen für die Zulassung eines Arzneimittels der Humanmedizin (Humanarzneimittel)**

Art. 4 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen

Auf internationaler Ebene (insbesondere in den Expertengruppen des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH]) sind gegenwärtig Bestrebungen im Gange, alternative Testmethoden zu Tierversuchen zu fördern. Viele dieser Alternativmodelle sind zwar qualifiziert, nicht aber validiert. Mit dem Attribut „qualifiziert“ soll zum Ausdruck gebracht werden, dass ein Alternativmodell nicht eine aufwändige Validierung durchlaufen muss, sondern bei Einhaltung vorab definierter Kriterien in wissenschaftlichen Richtlinien (z.B. ICH Guidelines) im Rahmen eines Zulassungsgesuchs ebenfalls akzeptiert werden kann. Diese Lockerung der Anforderungen an die Dokumentation über die pharmakologischen und die toxikologischen Prüfungen ist im Sinne der 3R-Prinzipien (*replace, reduce, refine*) und dient damit der Vermeidung, Verminderung oder Verfeinerung von Tierversuchen; dies stellt eine wichtige Weiterentwicklung der toxikologischen Expertise dar.

Art. 5 Dokumentation über die klinischen Prüfungen

Die Gesuchstellerin soll durch die Aufnahme einer Verpflichtung zur expliziten Bestätigung der GCP-Compliance der mit ihrem Gesuch eingereichten klinischen Prüfungen vermehrt in die Pflicht genommen werden. In Zukunft muss eine Gesuchstellerin eine schriftliche Bestätigung vorlegen, wonach alle zulassungsrelevanten und in der eingereichten wissenschaftlichen Dokumentation aufgenommenen klinischen Studien nach Massgabe der Regeln der Guten Klinischen Praxis durchgeführt wurden bzw. allfällige Abweichungen von diesen Grundsätzen begründen (Absatz 2^{bis}). Der durch die Gesuchstellerin neu zu erbringende Nachweis ist in die Zulassungsdokumentation aufzunehmen und der Swissmedic mit dem Gesuch einzureichen. Wird dieser Nachweis nicht erbracht, gilt das Zulassungsgesuch als unvollständig bzw. mangelhaft im Sinne von Art. 3 revVAM.

Art. 5a Dokumentation zum Pharmacovigilance-Plan

Da ein Arzneimittel zum Zeitpunkt seiner Zulassung nur über einen bestimmten Zeitraum und nur an einer kleinen Anzahl Patientinnen und Patienten getestet werden konnte und da bestimmte Nebenwirkungen naturgemäss sehr selten, nur in bestimmten Patientengruppen, nur unter besonderen Umständen oder nur bei bestimmter genetischer Veranlagung vorkommen können, ist es zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels nahezu unmöglich, sämtliche Informationen zu seiner Wirksamkeit oder zu seinen potenziellen Risiken vollständig erfasst zu haben. Nach verschiedenen Vorkommnissen in Verbindung mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde im Rahmen der ICH der Pharmacovigilance-Plan geschaffen, um mögliche Lücken zwischen den Kenntnissen bei der Zulassung und denjenigen bei der Marktüberwachung zu schliessen. Im revidierten Heilmittelgesetz wurde in der Folge in Art. 11 Abs. 2 Ziff. 5 die Verpflichtung aufgenommen, einem Gesuch um Zulassung eines Arzneimittels jeweils auch ein Pharmacovigilance-Plan beizulegen. Der Zweck dieses Dokuments besteht in erster Linie darin, zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels bekannte sowie vermutete potenzielle Risikoaspekte zu beschreiben und Strategien festzulegen, wie diese weiter abgeklärt werden können oder diesen risikominimierend begegnet werden kann.

In Art. 5a werden die Anforderungen an die Dokumentation zum Pharmacovigilance-Plan umschrieben. Gleich den vorangehenden Bestimmungen (Art. 3ff.) werden diese unter Berücksichtigung der anerkannten Regeln der Guten Vigilance Praxis nur in den Grundzügen umschrieben. Der Pharmacovigilance-Plan enthält alle notwendigen Informationen zum Sicherheitsprofil und zu den Massnahmen, die die Gesuchstellerin bzw. Zulassungsinhaberin zu ergreifen beabsichtigt, um mögliche Arzneimittelrisiken zu minimieren bzw. zu verhindern. Er setzt sich zusammen aus einer zusammenfassenden Bewertung der Risiken („*safety specification*“) und einem Massnahmeplan zur Vorbeugung bzw. Minimierung der potentiellen Risiken, dem eigentlichen Pharmacovigilance-Plan.

Die „*safety specification*“ beinhaltet folgende Angaben:

- eine pharmakologische und toxikologische Beurteilung der Risiken;
- eine Beschreibung der Zielpopulation - diese ist in Bezug zu setzen zu dem in den klinischen Studien untersuchten Kollektiv. Ebenso sind Populationen, die für die Erstzulassung nicht untersucht wurden (beispielsweise Personen mit Niereninsuffizienz, u.a.), sowie die vorhandenen nach der Zulassung gesammelten Erfahrungen zu berücksichtigen; und
- eine Zusammenfassung der identifizierten, potenziellen und noch ungenügend untersuchten Risiken.

Im eigentlichen Plan sind die Massnahmen zur Vorbeugung und Nachverfolgung der Risiken zu beschreiben, die in der „*safety specification*“ aufgelistet wurden. Für jedes wichtige bekannte oder wichtige potenzielle Risiko sind die Massnahmen zu ihrer systematischen Erfassung und Nachverfolgung darzustellen. Dasselbe gilt für die Behebung noch vorhandener wichtiger Lücken in der Information, besonders bei noch ungenügend untersuchten Kollektiven. Zur Vorbeugung bzw. Minimierung der wichtigen Risiken sind die Routinemassnahmen, namentlich basierend auf Anweisungen und Einschränkungen in der Arzneimittelinformation darzustellen. Ebenfalls sind besondere Vorkehrungen aufzuführen, wie die Abgabe von Instruktionmaterial, der Einschluss von Patienten in besondere Sicherheitsprogramme u.ä.

3. Abschnitt: Anforderungen an die Dokumentationen für die Zulassung eines Arzneimittels der Veterinärmedizin (Tierarzneimittel)

Art. 9 Zusätzliche Dokumentation über die Unbedenklichkeit und über Rückstände bei Untersuchungen an Nutztieren

In Absatz 5 wird der bisherige Begriff „immunologische Tierarzneimittel“ durch den Begriff „Impfstoffe“ ersetzt. Mit der aktuellen Formulierung werden immunologische Tierarzneimittel mit den Impfstoffen gleichgesetzt. Diese Gleichsetzung ist jedoch mit Blick auf die Entwicklungen in der Immunotherapie und in der Tiermedizin nicht mehr korrekt. Absatz 5 erfasst an sich Tierarzneimittel-Impfstoffe, weshalb an dieser Stelle einleitend der Begriff „Impfstoffe“ verwendet werden soll und nicht mehr der viel umfassendere Begriff „immunologische Tierarzneimittel“.

Art. 10 Zulässigkeit pharmakologisch wirksamer Stoffe und Vorschlag der Absetzfristen

Mit der am 20. Juni 2014 vom Parlament verabschiedeten Revision des Bundesgesetzes über Lebensmittel und Gebrauchsgegenstände (LMG; SR 817.0) wurden die Rechtsgrundlagen geschaffen, um noch bestehende Differenzen zum EU-Recht auf Verordnungsstufe abzubauen und das Schweizer Lebensmittelrecht stärker mit dem EU-Recht zu harmonisieren. In der Folge musste das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) das Verordnungsrecht grundlegend überarbeiten. Das BLV schlägt in der laufenden Totalrevision des Ausführungsrechts zum neuen LMG (Projekt Largo) vor, die Verordnungen neu zu bündeln oder aufzuteilen. In diesem Zusammenhang soll unter anderem die Verordnung des EDI über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (FIV; SR 817.021.23) einer Totalrevision unterzogen werden. Neu sollen die ehemals in der Liste 3a der FIV geführten Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe sowie die in den Listen 3b und 3c geführten Rückstände von Futtermittelzusatzstoffen (Kokzidiostatika und Histomonostatika) in einer separaten Verordnung (Verordnung über Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe und Futtermittelzusatzstoffe in Lebensmitteln tierischer Herkunft [VRLtH]) zusammengefasst werden. Ebenfalls sollen in die neue Liste 1 die heute noch in Anhang 2 der Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV; SR 812.212.27) aufgelisteten pharmakologisch wirksamen Stoffe, die keine Rückstandshöchstmenge erfordern, aufgenommen werden. Mit dieser Anpassung geht eine Aufhebung der Verknüpfung zwischen Anhang 2 der TAMV (Liste a und b) und der FIV einher, so dass der bestehende Verweis auf die Tierarzneimittelverordnung in der aktuellen Formulierung der vorliegenden Bestimmung hinfällig wird. In der Summe kann damit die Formulierung von Artikel 10 vereinfacht werden. Über den Verweis auf die neue Lebensmittelgesetzgebung ergibt sich nun eine vollständige Kompatibilität mit den analogen Vorgaben der EU.

4. Abschnitt: Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation

Art. 12 Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial

Absatz 1 erfährt insofern eine Ergänzung, als sich im Bereich der Tierarzneimittel die Angaben und Texte auf dem für die Abgabe bestimmten Behälter und Packungsmaterial nicht mehr nach den Vorgaben des Anhangs 1, sondern nachdenjenigen des neu konzipierten Anhangs 6 richten.

Die Absätze 2 und 3 werden ersatzlos aufgehoben. Der Inhalt des Anhangs 2 geht auf eine Richtlinie der früheren Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) aus dem Jahr 1989¹ zurück. In der EU wird Alkohol demgegenüber seit Längerem zusammen mit den übrigen Hilfsstoffen geregelt. Im Kontext der nunmehr angestrebten Harmonisierung der Deklarationspflichten für Wirkstoffe und pharmazeutische Hilfsstoffe mit dem EU-Recht, werden daher die Vorgaben betreffend Deklarationspflichten für alkoholhaltige Arzneimittel in den neuen Anhang 3 integriert, so dass auf einen separaten Verweis in Artikel 12 verzichtet werden kann. Da die Regelung zur Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen neu in eine separaten Bestimmung überführt wird (Art. 14b), kann zudem auch Absatz 3 aufgehoben werden.

Art. 13 Fachinformation

Mit der vorliegenden Revision der Arzneimittel-Zulassungsverordnung möchte Swissmedic die bis anhin geltenden Bestimmungen zur Tierarzneimittelinformation aus dem Jahre 1995² an die geltenden EU-Regelungen³ anpassen. Gleichzeitig sollen die Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation von Tierarzneimitteln von den für Humanarzneimittel geltenden Vorgaben zwecks besserer Übersicht getrennt werden, d.h. statt wie bis anhin verteilt über drei Anhänge, sollen sie neu in einem einzigen Anhang gebündelt werden.

¹ Richtlinien der IKS vom 24. November 1989 (SE 224.13) betreffend Alkoholgehalt, Konfektionierung und Anschreibepflicht alkoholhaltiger Spezialitäten

² Richtlinien der IKS vom 18. Mai 1995 (SE 324.12) über die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel

³ Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel, ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1; zuletzt geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009, ABl. L 188 vom 18.7.2009, S. 14

Die angestrebte Harmonisierung der Anforderungen an die Tierarzneimittelinformation mit den Bestimmungen der EU bedingt unter anderem die Einführung einer Pflicht zur Erstellung einer Fachinformation für Tierarzneimittel (Absatz 1). In der EU wurde diese Verpflichtung mit dem Erlass von Art. 14 der RL 2001/82/EG betreffend *Summary of Product Characteristics* (SPC) eingeführt. Das SPC stellt die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels dar. Darin werden die wesentlichen Eigenschaften des Tierarzneimittels festgehalten, wie sie im Rahmen der Zulassung von der Zulassungsbehörde verfügt werden. Das SPC ist ausführlicher als die Packungsbeilage und – im Gegensatz zur Packungsbeilage - in seiner Sprachwahl an ein Fachpublikum gerichtet. Mit der Übernahme der Pflicht zur Erstellung einer Fachinformation für Tierarzneimittel ins schweizerische Recht sollen in erster Linie die Vorgaben für die Zulassung von Tierarzneimitteln an den aktuell in Europa geltenden Standard angeglichen werden. Die Vereinheitlichung der Vorgaben bezüglich (Tier-)Arzneimittelinformation wird – nach Überführung der bisherigen Tierarzneimittelinformation in die neue Form (Fachinformation + Packungsbeilage) – zugleich aber auch zu einer Vereinfachung der Prozesse für international tätige Zulassungsinhaberinnen führen, da die im EU-Raum genehmigte Struktur der Tierarzneimittelinformation nicht mehr in einem für die Schweiz spezifischen Format umgegossen werden muss. Zu diesem Zwecke werden bei derselben Gelegenheit auch die übrigen Packungstexte soweit wie möglich an die EU-Vorgaben angeglichen (vgl. hierzu die Ausführungen zu Anhang 6).

Mit der Revision des Heilmittelgesetzes wurde das in der EU seit dem Inkrafttreten der sogenannten Kinderarzneimittelverordnung⁴ vorgesehene System von Verpflichtungen und Anreizen für die Pharmaindustrie zur Förderung der Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln in einer an die schweizerischen Verhältnisse adaptierten Form eingeführt. Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel müssen in Zukunft von Anfang an auch pädiatrische Bevölkerungsgruppen miteinbezogen werden. Zwecks Verbesserung der Information der im Gesundheitswesen tätigen Fachpersonen und Patienten in Bezug auf die Verwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe sollte die Fachinformation unbedingt auch Aufschluss über die für die Anwendung relevanten Ergebnisse pädiatrischer Studien geben. Die Ergebnisse der gemäss genehmigtem pädiatrischen Prüfkonzept nach Art. 54a revHMG durchgeführten klinischen Studien müssen daher in den Fachinformationen von Humanarzneimitteln aufgeführt sein, unabhängig davon, ob die betroffenen pädiatrischen Indikationen von Swissmedic zugelassen worden sind (Absatz 1^{bis} AMZV).

Der Regelungsinhalt des bisher geltenden Absatz 2 kann mit Blick auf die detaillierte Regelung in Art. 67 Abs. 5ff. revHMG betreffend Veröffentlichung der gesetzlich vorgeschriebenen Inhalte der Arzneimittelinformation (vgl. auch Art. 29 revVAM) ersatzlos gestrichen werden.

Absatz 3 muss mit Blick auf die Ausweitung der Pflicht zur Erstellung einer Fachinformation auf Tierarzneimittel redaktionell angepasst werden (Begriff „Arzneimittel-Fachinformation“ wird auf den Begriff „Fachinformation“ reduziert).

Art. 14 Packungsbeilage

Aufgrund der unter Artikel 13 beschriebenen Anpassungen an das EU-Recht im Bereich der Tierarzneimittelinformation sowie der beschlossenen Zusammenfassung aller Regelungen betreffend die Anforderungen an die Arzneimittelinformation und an die Texte auf Behälter und Packmaterial von Tierarzneimitteln in einem einzigen tierarzneimittelspezifischen Anhang (vgl. Anhang 6), erweist sich eine redaktionelle Überarbeitung der Anforderungen an die Packungsbeilage⁵ als erforderlich.

Bei der Ausgestaltung der Packungsbeilage von Tierarzneimitteln soll die bislang geforderte Tierarzneimittelinformation um diejenigen Abschnitte gekürzt werden, welche neu nur noch in der Fachinformation aufgeführt werden müssen. Zudem muss die Packungsbeilage in einer für die Tierhalter verständlichen Sprache abgefasst sein.

⁴ Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1

⁵ Der Begriff „Arzneimittel-Patienteninformation“ wird zugunsten des Begriffs „Packungsbeilage“ aufgegeben, weil sich dieser neu sowohl auf Human- als auch auf Tierarzneimittel bezieht.

Art.14a Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung und Arzneimittel mit verschärften Warnhinweisen

Mit der am 15. Dezember 2010 verabschiedeten umfassenden Revision der europäischen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung⁶ wurden die rechtlichen Grundlagen für die Einführung einer neuen Kennzeichnung für Arzneimittel, die besonders engmaschig von den zuständigen Aufsichtsbehörden überwacht werden, geschaffen. Diese Arzneimittel werden als „Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung“ bezeichnet. In ihrer Durchführungsverordnung vom 7. März 2013⁷ hat die Europäische Kommission ein schwarzes, auf der Spitze stehendes, gleichseitiges Dreieck als Symbol für die Kennzeichnung der Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, festgelegt. Das schwarze Dreieck muss in der Regel über einen Zeitraum von fünf Jahren sowohl in der Packungsbeilage als auch in der Fachinformation, nicht jedoch auf der Verpackung selbst, zusammen mit dem Vermerk „*Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung*“ aufgenommen werden. Ziel dieser neuen Kennzeichnung ist es, Ärzte, Apotheker und Patienten zu informieren und dazu anzuhalten, besonders bei diesen Arzneimitteln jeglichen Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung über die jeweiligen nationalen Meldesysteme mitzuteilen, so dass neu auftretende Informationen effizient analysiert werden können und das Nebenwirkungspotential der betroffenen Arzneimittel rascher erkannt werden kann.

Da eine stärkere Annäherung der zulassungsrelevanten Bestimmungen an die entsprechenden Regelungen im EU-Recht zu den zentralsten Anliegen der am 18. März 2016 verabschiedeten Revision des Heilmittelgesetzes gehörte, sollen die dargelegten Massnahmen zur Kennzeichnung derjenigen Arzneimittel, die aus verschiedenen Gründen einem besonderen Sicherheitsvorbehalt unterliegen, für die in der Schweiz zugelassenen Präparate übernommen werden. Die damit verbundene Stärkung des Pharmakovigilanz-Systems rechtfertigt sich umso mehr, als eine Zulassung nach der neuen Konzeption des Heilmittelgesetzes nur noch einmal erneuert wird und danach in der Regel zeitlich unbeschränkt gilt (vgl. Art. 16b revHMG). Insofern erscheint es gerechtfertigt, Patienten und Fachpersonen mit Hilfe einer gesonderten Kennzeichnung auf Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen aufmerksam zu machen, bei denen im Zulassungsverfahren anhand klinischer Prüfungen zwar ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen worden ist, die aber noch nicht unter realen Bedingungen angewendet worden sind und für welche daher seltene allergische Reaktionen, Nebenwirkungen oder Langzeiteffekte bislang nur unzureichend erfasst werden konnten. Denn eine hohe Meldebereitschaft ist eine unabdingbare Voraussetzung für das Funktionieren eines auf Spontanmeldungen beruhenden Pharmakovigilanz-Systems. Die besondere Kennzeichnung derjenigen Arzneimittel, bei denen ein Mangel an Informationen hinsichtlich ihrer Risiken besteht, verbunden mit einer deutlicheren Aufforderung an die Patienten und Fachpersonen, bekannt gewordene oder vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu melden, soll deshalb dazu beitragen, der Swissmedic frühzeitig mehr Sicherheitsdaten zu Arzneimitteln nach ihrer Zulassung zu liefern und sie damit in die Lage versetzen, rascher Sicherheitsmassnahmen zu ergreifen.

In Anlehnung an die Regelung in der EU werden folgende Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterstellt (Absatz 1): Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten (Bst. a), biologische Arzneimittel (wie z.B. Impfstoffe oder aus Blutplasma gewonnene Präparate; Bst. b), Arzneimittel, die gestützt auf Art. 9a revHMG befristet zugelassen werden (Bst. c) sowie Arzneimittel, deren Zulassung mit der Auflage verknüpft worden ist, weitere Studien durchzuführen, um Daten zur Langzeitanwendung oder zu seltenen Nebenwirkungen zu erhalten (Bst. d). Dem schwarzen, auf der Spitze stehenden, gleichseitigen Dreieck und dem daran angehängten Vermerk „*Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung*“ muss sowohl in der Packungsbeilage als auch in der Fachinformation ein kurzer standardisierter Text beigefügt werden, mit welchem die Bedeutung dieser Kennzeichnung erläutert wird und die jeweiligen Adressaten der Arzneimittelinformation dazu angehalten werden, jeden Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu melden, damit jede neu auftauchende Information effizient

⁶ Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz, ABl. L 348, vom 31.12.2010, S. 74 sowie Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln und der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien, ABl. L 348, vom 31.12.2010, S. 1.

⁷ Durchführungsverordnung (EU) Nr. 198/2013 der Kommission vom 7. März 2013 über die Wahl eines Symbols für die Kennzeichnung von Humanarzneimitteln, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, ABl. L 65, vom 8.3.2013, S. 17.

analysiert werden kann (Absatz 2). In Deutschland haben beispielsweise das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in einer gemeinsamen Bekanntmachung vom 3. Juli 2013 über die genaue Platzierung des schwarzen Dreiecks sowie die in der Fachinformation und der Packungsbeilage zu verwendenden Standardformulierungen informiert. Die zusätzliche Überwachung dauert grundsätzlich fünf Jahre und fällt daher mit der Erneuerung der Zulassung grundsätzlich dahin. Wenn sie den Verdacht einer bestimmten Gefährdung im Zeitpunkt der Erneuerung der Zulassung noch nicht als widerlegt erachtet, kann Swissmedic allerdings mit der Erneuerung eine angemessene Verlängerung der zusätzlichen Überwachung verfügen (Absatz 3).

Schliesslich wird Swissmedic zwecks ausdrücklicher Verankerung einer bereits seit Jahren etablierten Praxis die Kompetenz eingeräumt, die Zulassungsinhaberinnen dazu zu verpflichten, in der Fachinformation und/oder Packungsbeilage zu ihrem Präparat, farblich prominent hervorgehobene und mit einem Kasten umrahmte Warnhinweise aufzunehmen. Dieses Instrument geht zurück auf die von der US-amerikanischen FDA geschaffene „boxed warning“ oder „black box warning“, mit der deutlich gemacht werden soll, dass die Einnahme eines bestimmten Arzneimittels mit einem Risiko schwerer oder sogar lebensbedrohlicher Nebenwirkungen einhergeht. Auch Swissmedic ordnet schon seit Jahren die Aufnahme solcher verschärften Warnhinweise in die Arzneimittelinformation einzelner Präparate an, wenn die sichere Anwendung des Arzneimittels dies erfordert (vgl. hierzu etwa Warnhinweis zum Interaktionspotential von Spezialitäten mit *Hypericum perforatum* im Swissmedic Journal 1/2002, S. 7 oder die von Swissmedic mit DHPC vom 21.07.2016 bekannt gegebenen Massnahmen, um akzidentelle Überdosierungen durch tägliche Anwendung von Low-Dose Methotrexat bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis zu verhindern). Diese Praxis soll in Zukunft unverändert fortgeführt werden.

Art. 14b Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen

Neu werden die Vorgaben für die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen in einer eigenen Bestimmung geregelt und für Humanarzneimittel auf die Anhänge 3 und 3a und für Tierarzneimittel auf Anhang 6 verwiesen. Damit sollen auch im Bereich der Kennzeichnung die Vorgaben für Human- und Tierarzneimittel voneinander getrennt werden. Inhaltlich ergeben sich indessen keine Änderungen im Vergleich zum bisherigen Recht.

Art. 15 Tierarzneimittelinformation

Diese Bestimmung kann mit Blick auf die Ausweitung des Anwendungsbereichs von Art. 12 und 13 auf Tierarzneimittel ersatzlos gestrichen werden.

Art. 16 Ausnahmen

In dieser Bestimmung wird der Begriff „Arzneimittelinformation“ um der Klarheit willen in der Klammer mit den Begriffen „Fachinformation und Packungsbeilage“ näher konkretisiert.

Art. 22 Meldepflicht der Zulassungsinhaberinnen

Da die auf der Grundlage dieser Bestimmung gemeldeten Zahlen zu den jährlich in der Schweiz vertriebenen Mengen an immunologischen Arzneimitteln (Absatz 3) in der Vollzugspraxis bereits seit Jahren keinerlei Relevanz mehr haben, kann die dahingehende Meldepflicht der Zulassungsinhaberinnen ersatzlos aufgehoben werden.

5a. Abschnitt: Änderungen nach den Artikeln 21–24 VAM

Art. 22a Einstufung der Änderungen

In Artikel 25 revVAM wird der Swissmedic die Kompetenz übertragen, die konkreten Änderungen einer Zulassung den vier Kategorien nach Artikel 21–24 revVAM zuzuordnen und detailliertere Angaben zur Ausgestaltung der für die einzelnen Änderungstypen geltenden Verfahren (einschliesslich der einzureichenden Unterlagen) festzulegen. Bislang wurden die einzelnen Änderungen in den Anhängen 7 bis 9 abschliessend aufgezählt und einer bestimmten Kategorie zugeordnet. Mit Blick auf den klaren politischen Auftrag, die Kategorisierung von Änderungsgesuchen im schweizerische Recht soweit als mög-

lich an das EU-Recht anzugleichen, muss der Swissmedic bei der Einstufung der einzelnen Änderungen die grösstmögliche Flexibilität gewährt werden, um zu verhindern, dass die Schweiz bei einer allfälligen Aufnahme eines neuen Änderungstatbestands oder einer allfälligen Umteilung eines bestehenden Änderungstatbestands der Entwicklung in der EU mit einem allzu grossen zeitlichen Rückstand hinterherhinkt. Aus diesem Grunde sollen sämtliche Änderungen in Zukunft in Analogie zu den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Kommission⁸ zusammen mit den für die einzelnen Änderungstatbestände zu erfüllenden Bedingungen und einzureichenden Unterlagen in einem einzigen neuen Anhang 7 zusammengefasst aufgelistet werden. Daraus sollen die Zulassungsinhaberinnen insbesondere folgende Informationen entnehmen können: Zu welcher Kategorie gehört eine konkrete Änderung? Welche Bedingungen müssen für ihre Umsetzung erfüllt sein? Welche Unterlagen bzw. Dokumentation muss der Swissmedic eingereicht werden? Die Liste der Änderungstatbestände in Anhang 7 ist nicht abschliessend und soll durch Swissmedic aufgrund der aktuellen Entwicklung im EU-Raum periodisch aktualisiert werden. Wie bei den seit über 10 Jahren bestehenden Listen der homöopathischen und anthroposophischen Stoffe (Liste HAS; Anhang 4 zur Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung [KPAV; SR 812.212.24]) sowie der dokumentierten traditionellen asiatischen Stoffe (Liste TAS, Anhang 6 zur KPAV) soll der neue Anhang 7 nicht in der Amtlichen Sammlung (AS) veröffentlicht, sondern von Swissmedic publiziert werden. Aktualisierungen des Anhangs sollen wie bei den genannten HAS- und TAS-Listen durch den Institutsrat genehmigt und anschliessend auf der Internetseite des Schweizerischen Heilmittelinstituts veröffentlicht werden.

Art. 22b Sammelgesuche

Diese Bestimmung statuiert zusammen mit dem darauffolgenden Verordnungsartikel die Anforderungen an die gleichzeitige Einreichung mehrerer Änderungsgesuche.

In Absatz 1 wird zunächst festgehalten, dass wie bis anhin Änderungen im Rahmen eines sogenannten Sammelgesuchs eingereicht werden können. Demnach können die Zulassungsinhaberinnen mehrere Änderungen nach den Artikeln 21, 22 oder 23 revVAM (d.h. Änderungen aller Typen mit Ausnahme von Zulassungserweiterungen nach Art. 24 revVAM) gesammelt einreichen, sofern es sich dabei um die gleiche Änderung für mehrere Arzneimittel handelt und für alle Änderungen eine identische Änderungsdokumentation vorgelegt werden kann. Sammelgesuche, die Änderungen der Arzneimittelinformationen nach sich ziehen, sind allerdings nur dann zulässig, wenn bei Humanarzneimitteln ausschliesslich die Rubriken 1 bis 3 oder 17 bis 20 bzw. bei Tierarzneimitteln ausschliesslich die Rubriken 1 bis 3 oder 7 bis 11 der jeweiligen Fachinformationen betroffen sind. Bedingen die Zulassungsänderungen entsprechende Anpassungen in den anderen Rubriken der Fachinformation, können sie nur dann im Rahmen eines Sammelgesuchs eingereicht werden, wenn es sich um Sammeltexte handelt (Absatz 2). Ist für ein Arzneimittel gestützt auf Art. 13 Abs. 3 AMZV die Erstellung einer Fachinformation nicht erforderlich, so gilt die Einschränkung bezüglich der Zulässigkeit von Sammelgesuchen für die entsprechenden Rubriken der Packungsbeilage (Absatz 3).

In Absatz 4 wird der Begriff „Sammeltext“ in Übereinstimmung mit der heute geltenden Regelung von Ziff. 1 Abs. 3 des Anhangs 7 bzw. 8 zur AMZV definiert. Demnach gilt als Sammeltext ein Text, bei dem die Zulassungsinhaberin für mehrere Darreichungsformen des gleichen Wirkstoffs eine gemeinsame Fachinformation oder, wenn diese nicht vorhanden ist, eine gemeinsame Patienteninformation respektive Tierarzneimittel-Packungsbeilage vorlegt.

Art. 22c Mehrfachgesuche

Unterschiedliche Änderungen des gleichen Arzneimittels können als Mehrfachgesuch zusammen eingereicht werden, unabhängig davon, ob die Änderungen demselben Typ oder unterschiedlichen Typen (Typ IA, Typ IB, Typ II oder Zulassungserweiterungen) zugeordnet sind. Für alle Änderungen des Mehrfachgesuchs gilt diesfalls aber die zeitliche Vorgabe des höchsten im Gesuch enthaltenen Änderungstyps und in der Verfügung von Swissmedic werden alle Änderungen des Mehrfachgesuchs gleichzeitig beurteilt. Entscheidet sich die Zulassungsinhaberin also beispielsweise dafür, eine vorgängig zu meldende geringfügige Änderung (Typ IB) zusammen mit einer Zulassungserweiterung einzureichen, so

⁸ Ausführliche Leitlinien der Europäischen Kommission zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, IIa, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäss diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen, ABl. C 223 vom 02.08.2013, S. 1

wird die geringfügige Änderung ebenfalls erst zum Zeitpunkt des Abschlusses des Zulassungserweiterungsgesuchs beurteilt. Die Gesuchstellerin wartet demnach für eine mögliche Umsetzung einer Änderung nach Artikel 22 revVAM deutlich länger, als wenn sie diese vorgängig zu meldende geringfügige Änderung in einem eigenständigen Gesuch eingereicht hätte.

6. Abschnitt: Übergangs- und Schlussbestimmungen

Art. 23c Übergangsbestimmungen zur Änderung vom [Datum des Inkrafttretens]

Artikel 23c AMZV legt die intertemporalen Grundsätze für die Umsetzung der durch die vorliegende Revision geforderten Anpassungen der Texte auf Behälter und Packungsmaterialien sowie in der Arzneimittelinformation (Fachinformation und Packungsbeilage) fest. Die Einführung der Volldeklaration (vgl. Anhang 3 bzw. Ziff. 2 Anhang 6) sowie der Verpflichtung zur Erstellung einer Fachinformation für Tierarzneimittel (vgl. Art. 13) bedeutet sowohl für die Zulassungsinhaberinnen als auch für Swissmedic einen nicht zu unterschätzenden administrativen Mehraufwand. Mit der vorgeschlagenen Verknüpfung der entsprechenden Anpassungen an die durch Art. 84 revVAM für alle bereits zugelassenen Arzneimittel vorgeschriebene Erneuerung der Zulassung lässt sich der administrative Aufwand im Zusammenhang mit der Einhaltung der neuen Bestimmungen sowohl für die Zulassungsinhaberinnen als auch für Swissmedic möglichst gering halten. Der bei Swissmedic anfallende Aufwand lässt sich mit dieser Regelung darüber hinaus einigermaßen gleichmässig über einen Zeitraum von rund fünf Jahren verteilen. Mit Blick auf die bei der (nach wie vor nicht abgeschlossenen) Umsetzung der letzten Revision der Arzneimittel-Zulassungsverordnung vom September 2012 gesammelten Erfahrungen erscheint es zudem angebracht, den Zulassungsinhaberinnen bei der Umsetzung der erforderlichen Anpassungen einen gewissen Handlungsdruck aufzuerlegen. Die Verknüpfung dieser Verpflichtung mit dem Erfordernis einer Verlängerung bereits erteilter Zulassungen erweist sich hierfür als besonders geeignet, zumal die Zulassungsinhaberinnen ein Interesse daran haben, ihre Zulassungen rechtzeitig erneuern zu lassen, um ihre Arzneimittel möglichst ohne Unterbruch in Verkehr bringen zu können.

Mit Blick auf die dargelegten Zielsetzungen sollen die Zulassungsinhaberinnen der Swissmedic die angepassten Packungselemente und Texte der Arzneimittelinformation idealerweise zusammen mit dem durch Art. 84 revVAM geforderten Gesuch um Erneuerung der Zulassung einreichen. Swissmedic wird für das betreffende Präparat in der Folge eine unbefristete Zulassungsverfügung im Sinne von Art. 16b Abs. 2 Satz 1 revHMG ausstellen und damit zugleich die Erfüllung der durch die Verordnungsänderungen notwendigen Anpassungen bestätigen. Den Zulassungsinhaberinnen steht es allerdings frei, Swissmedic die angepassten Packungselemente und Texte der Arzneimittelinformation bereits bei einer früher anfallenden Überarbeitung der Arzneimittelinformation vorzulegen (Absatz 1).

Für Arzneimittel, deren Zulassung bereits innerhalb eines Jahres nach dem Inkrafttreten der vorliegenden Revision abläuft, sind die Anpassungen der Texte auf Behälter und Packungsmaterialien sowie in der Fachinformation und Packungsbeilage spätestens ein Jahr nach der nächsten Erneuerung der Zulassung Swissmedic einzureichen (Absatz 2).

Anhang 1 Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial von Humanarzneimitteln

Da sämtliche Anforderungen an die Textelemente von Tierarzneimitteln im Anhang 6 zusammengefasst werden, gilt Anhang 1 neu nur noch für Humanarzneimittel. Alle Anforderungen, die ausschliesslich Tierarzneimittel betrafen, können demnach in diesem Anhang gestrichen werden.

Im Übrigen wurden nur die folgenden Anpassungen vorgenommen:

- Ziffer 1 Absatz 1 Einleitungssatz: Aufnahme einer Präzisierung in Bezug auf die Mindestschriftgrösse für die Angaben auf Behälter und Packungsmaterialien: „mindestens in Schriftgrösse 7-Punkt“ (Verankerung der bestehenden Praxis);
- Ziffer 1 Absatz 1 Buchstabe c^{bis}: Mit Blick auf die Einführung der Volldeklaration wird neu auf die Regelung in Anhang 3 verwiesen, in welchem die Deklarationspflicht für Hilfsstoffe geregelt wird;
- Ziffer 1 Absatz 1 Buchstabe i: Ergänzung der Pflicht zur Angabe des Pharmacodes, da dieser auf Verordnungsebene bis anhin noch nicht explizit verankert war, obwohl diese Forderung in der Zulassungspraxis längst etabliert ist;

- Ziffer 2^{bis} Absatz 4: Zwecks Vereinheitlichung der Vorgaben bezüglich der Mindestschriftgrösse wird die bestehende Regelung für die Angaben auf der Etikette von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung von „in einer mindestens 1,4 mm grossen Schrift“ zu „mindestens in Schriftgrösse 6-Punkt“ geändert.

Anhang 1a Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial von homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln ohne Indikation und Arzneimitteln der Gemmotherapie ohne Indikation

Im Titel wurde präzisiert, dass dieser Anhang auch auf Arzneimittel der Gemmotherapie ohne Indikation Anwendung findet. Diese Präzisierung ist deshalb erforderlich, weil in der Verordnung über die vereinfachte Zulassung von Komplementär- und Phytoarzneimitteln (KPAV; SR 812.212.24) die Präparate dieser Therapieform neu explizit genannt werden.

Ziffer 1 Buchstabe a Ziffer 2

Eine Namensgleichheit bei Komplexmitteln ist inskünftig nur dann ausgeschlossen, wenn es sich um Präparate derselben ZulassungsinhaberIn handelt. Dies entspricht der aktuellen Praxis der Swissmedic. Damit können verschiedene ZulassungsinhaberInnen denselben, eventuell besonders typischen Namen für einen Komplex verwenden. Eine Verwechslungsgefahr erscheint deshalb ausgeschlossen, weil stets auch die ZulassungsinhaberIn auf dem Behälter und dem Packungsmaterial angegeben werden muss. Gerade im Bereich der Homöopathie und anthroposophischen Individualtherapie werden Präparate in aller Regel nicht nur nach Massgabe ihrer Bezeichnung, sondern insbesondere auch nach ihrer HerstellerIn resp. der ZulassungsinhaberIn ausgewählt.

Ziffer 1 Buchstabe a Ziffer 3

Die Referenz der Liste SC wurde entsprechend angepasst, sie ist neu als Anhang 7 der Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung aufgeführt.

Ziffer 1 Buchstabe b

In diesem Absatz wird neu der Zusatz für Arzneimittel der Gemmotherapie angegeben. Hierdurch wird dem Wunsch der betroffenen Interessensgruppen Rechnung getragen, auch diese Therapierichtung adäquat zu berücksichtigen.

Ziffer 1 Buchstabe e

Die Präzisierungen zur Deklaration der Wirkstoffe wurden neu in Ziffer 1 Absatz 2, 3 und 4 überführt.

Ziffer 1 Buchstabe e Ziffer 3

Die Ergänzung ergibt sich aus der neuen Regelung für die Deklaration pharmazeutischer Hilfsstoffe.

Ziffer 1 Buchstabe h

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen wird die Anforderung an die Kennzeichnung für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel ohne Indikation gemäss Buchstabe h verbindlich.

Ziffer 1 Buchstabe j

Die Referenz auf die Liste HAS nach Anhang 6 der Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung wird angepasst.

Anhang 1b Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial von asiatischen Arzneimitteln ohne Indikation

Ziffer 1.1 Buchstabe a sowie Ziffer 1.2 und 1.3

Für fixe Arzneimittelkombinationen wird bezüglich der Wahl der Präparatebezeichnung auf die Fachliteratur und die Standardwerke verwiesen. Die GesuchstellerInnen sind verpflichtet die in der Fachliteratur aufgeführten Präparatebezeichnungen zu verwenden. Für Präparate, die aufgrund einer Meldung zugelassen werden sollen, wird diese Anforderung neu dahingehend präzisiert, dass ausschliesslich Präparatebezeichnungen nach den von der Swissmedic bezeichneten Standardwerken verwendet werden dürfen. Dies bedeutet gegenüber der bisherigen Regelung keine Einschränkung, vielmehr wird die Wahl der Bezeichnung deutlicher mit den entsprechenden Vorgaben der Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung verknüpft, wonach nur fixe Arzneimittelkombinationen im Meldeverfahren zugelassen werden können, die in der von der Swissmedic geführten Liste anerkannter Standardwerke enthal-

ten sind. Klare Vorgaben für die Wahl der Bezeichnung von Arzneimitteln, die im Meldeverfahren zugelassen werden, sind für eine praxisgerechte Handhabung zwingend erforderlich. Die Verwendung einer Präparatebezeichnung nach Massgabe bestimmter anerkannter Standardwerke ermöglicht insbesondere den Therapeutinnen und Therapeuten eine einfache und rasche Identifikation der für die Individualtherapie zugelassenen Präparate und vereinfacht generell deren Auffindbarkeit in der Literatur. Zugleich erlaubt dieser Ansatz der Swissmedic einen elektronischen Abgleich bei der Durchführung der Meldeverfahren, wodurch eine speditive Bearbeitung der entsprechenden Zulassungsgesuche überhaupt erst ermöglicht wird.

Ziffer 1.1 Buchstabe d und Ziffer 1.4

Die Anpassungen ergeben sich aus der neuen Regelung für die Deklaration pharmazeutischer Hilfsstoffe.

Ziffer 1.1 Buchstabe h

Die bisherige Beschränkung der zulässigen medizinisch unerlässlichen Angaben auf Anwendungseinschränkungen und Warnhinweisen wird gestrichen und in den neuen Buchstabe i überführt.

Ziffer 1.1 Buchstabe i

Zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit ist die Gesuchstellerin gehalten, auf dem Behälter und dem Packungsmaterial ihres Präparates alle in der Liste HAS für den jeweiligen Stoff aufgeführten Anwendungsbeschränkungen, Maximaldosierungen und Warnhinweise aufzuführen. Diese Verpflichtung wird mit der neu gewählten Formulierung deutlicher zum Ausdruck gebracht. Ausserdem wird neu festgehalten, dass nicht nur die Liste HAS als Grundlage für entsprechende Angaben herangezogen werden kann, sondern auch andere Quellen berücksichtigt werden müssen.

Ziffer 2.6

Die für die Sicherheit erforderlichen Angaben nach Ziffer 1.1 Buchstaben h–j können in manchen Fällen zu umfangreich sein, um sie auf dem Behälter und dem Packungsmaterial anzubringen. In dieser neuen Ziffer wird festgehalten, wie in einem solchen Fall vorgegangen werden muss. Entscheidend ist hierbei, dass die Patienteninformation, die bei asiatischen Arzneimitteln ohne Indikation auch separat abgegeben werden kann, in solchen Fällen zwingend dem Präparat beiliegen muss.

Anhang 2 Besondere Anforderungen betreffend Alkoholgehalt, Konfektionierung und Kennzeichnung alkoholhaltiger Arzneimittel der Humanmedizin

Der Inhalt von Anhang 2 geht auf eine Richtlinie der IKS aus dem Jahre 1989 zurück⁹. In der EU wird Alkohol - wie alle anderen Hilfsstoffe – nach Massgabe der sogenannten Excipients-Guideline¹⁰ der zentralen Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) deklariert. Im Bestreben, die Zulassungsanforderungen für Arzneimittel an den aktuellen Stand in Europa anzupassen, werden auch die Anforderungen betreffend die Deklarationspflichten bei alkoholhaltigen Arzneimitteln in Übereinstimmung mit dem europäischen Recht formuliert. Alkohol ist demnach bei Präparaten zu deklarieren, die oral oder parenteral verabreicht werden. In Abhängigkeit von der Menge Alkohol pro Dosis muss einer von drei unterschiedlichen vorgegebenen Wahrhinweisen in der Arzneimittelinformation aufgenommen werden. Die aktualisierten Anforderungen befinden sich neu in Anhang 3.

Anhang 3 Anforderungen an die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen von Humanarzneimitteln

Mit der Anpassung der Anforderungen an die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen von Humanarzneimitteln sollen die Vorgaben von Art. 67 Abs. 1^{bis} revHMG umgesetzt werden, wonach sämtliche Wirk- und Hilfsstoffe eines Arzneimittels in seiner Fachinformation ausgewiesen sein müssen. Bei derselben Gelegenheit strebt das Swissmedic eine möglichst weitgehende Harmonisierung der genannten Deklarationspflichten mit den entsprechenden Vorgaben des EU-Rechts (EMA-Guideline „Excipients in the label and package leaflet of medical products for human use“¹¹) an.

⁹ Richtlinien der IKS vom 24. November 1989 (SE 224.13) betreffend Alkoholgehalt, Konfektionierung und Anschreibepflicht alkoholhaltiger Spezialitäten

¹⁰ Notice to applicants, Volume 3B, Guideline „Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use“, July 2003, CPMP/463/00, vgl. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

¹¹Vgl. Fn. 9

Die mit der oben erwähnten neuen Gesetzesbestimmung verknüpfte politische Forderung nach vermehrter Transparenz wird neu in Ziffer 1.1 umgesetzt. Demnach muss in der Fachinformation eine Volldeklaration (d.h. sämtliche Wirkstoffe und deklarationspflichtigen Hilfsstoffe sowohl in qualitativ wie auch in quantitativer Hinsicht) und die restlichen Hilfsstoffe (nach der Terminologie der EU, die „sonstigen Bestandteile“) nur in qualitativer Hinsicht aufgeführt werden. Damit wird zugleich die europäische Regelung telquel ins Schweizer Recht übernommen.

Gemäss der neuen Ziffer 1.2 müssen in der Packungsbeilage von Humanarzneimitteln (Patienteninformation) alle Wirkstoffe ebenfalls qualitativ und quantitativ, die Hilfsstoffe jedoch nur qualitativ deklariert werden. Auch in der Packungsbeilage sind somit - wie in der Fachinformation –sämtliche Bestandteile des Arzneimittels aufgeführt, die Hilfsstoffe allerdings nur qualitativ. Die Deklarationspflicht wird damit auch in Bezug auf die Anforderungen an die Packungsbeilage für Humanarzneimittel vollständig dem europäischen Standard angeglichen.

Demgegenüber müssen auf der äusseren Packung die Wirkstoffe zwar ebenfalls qualitativ und quantitativ deklariert werden, die deklarationspflichtigen Hilfsstoffe hingegen nur nach Massgabe der im neuen Anhang 3a publizierten Liste qualitativ (Ziffer 1.3). Diese Regelung weicht für Parenteralia, Ophthalmika und topische Arzneimittel von der entsprechenden Vorgabe der EU ab, gemäss welcher bei den genannten Arzneimittelkategorien auf Behälter und Packung sämtliche Hilfsstoffe aufgeführt werden müssen. Auf eine solche vollständige Auflistung der Hilfsstoffe auf dem Behälter und der äusseren Packung von Parenteralia, Ophthalmika und topischen Arzneimitteln kann in der Schweiz verzichtet werden, da diese Information ohnehin auf der Packungsbeilage aufgeführt werden muss und somit allen Patienten bereits in geeigneter Form zur Verfügung steht; eine Wiederholung dieser Information auf beiden Packungselementen würde den Patientinnen und Patienten keinen Mehrwert bringen. Zudem ist auf dem Behälter und der äusseren Packung häufig nur wenig Platz und eine Volldeklaration könnte daher schon deshalb gar nicht aufgeführt werden (vgl. hierzu auch Ziff. 1 Abs. 2 des Anhangs 1).

Der bisherige Absatz 3 von Ziffer 1 kann ersatzlos gestrichen werden, weil die Hilfsstoffe neu unter Ziff. 1 Abs. 1 Bst. c^{bis} des Anhangs 1 explizit aufgeführt werden und unter Ziff. 1 Abs. 2 des Anhangs 1 Swissmedic die Kompetenz eingeräumt wird, auf Gesuch eine entsprechende Ausnahme zu gewähren.

Die dargelegten Angleichungen der Deklarationspflicht für Wirkstoffe und pharmazeutische Hilfsstoffe von Humanarzneimitteln an die europäische Regelung haben zur Folge, dass sowohl die unter Ziffer 1 aufgeführte Tabelle als auch die Ziffer 21, 22 und 23 des aktuell geltenden Anhangs 3 gestrichen und durch einen neuen an der einschlägigen Leitlinie der EMA orientierten und von Swissmedic periodisch aktualisierten Anhang 3a mit der Liste deklarationspflichtiger Hilfsstoffe ersetzt werden muss. In diesem Anhang werden die deklarationspflichtigen Hilfsstoffe genau bezeichnet und in Abhängigkeit von Menge oder Konzentration sowie vom Verabreichungsweg die zu verwendenden Warnhinweise vorgegeben (Ziffer 2).

Anhang 3a Liste der deklarationspflichtigen Hilfsstoffe

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Anhang 3 verwiesen werden.

Anhang 4 Anforderungen an die Fachinformation für Humanarzneimittel

Gestützt auf Artikel 14a muss in Zukunft zur Kennzeichnung von Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung das vorgeschriebene schwarze Symbol mit dem dazugehörigen Vermerk sowie ein von Swissmedic vorgegebener standardisierter erläuternder Kurztext in der Fachinformation und Packungsbeilage implementiert werden. Bei der konkreten Ausgestaltung dieser Kennzeichnung wird sich Swissmedic an den entsprechenden Vorgaben der EU orientieren (vgl. hierzu die Rubrik „*Product-information Templates*“ auf der Webseite der European Medicines Agency, „*Quality Review of Documents human product-information – information template version 10*“ vom 22. April 2016). Dies bedeutet, dass die genannten Kennzeichnungselemente in der Arzneimittel-Fachinformation jeweils vor der Rubrik 1 („Name des Präparates [eingetragene Handelsmarke]“) zu platzieren sind. Die Grösse des schwarzen, auf der Spitze stehenden, gleichseitigen Dreiecks muss proportional zur Schriftgrösse des darauf folgenden standardisierten Texts sein, wobei jede Seite des Dreiecks eine Länge von mindestens 5 mm aufweisen muss (Ziffer 1 Absatz 7). Um die Meldung eines allfälligen Verdachts betreffend unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erleichtern, sollen unter der Rubrik 11 der Fachinformation zudem die genauen Kontaktdaten der zuständigen Stelle innerhalb von Swissmedic angegeben werden.

Arzneimittel mit allgemeiner medizinischer Verwendung in einem Land der EU oder EFTA (Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis} revHMG) können auf der Grundlage des revidierten Heilmittelgesetzes gestützt auf eine sehr stark reduzierte Zulassungsdokumentation für den Vertrieb in der Schweiz zugelassen werden. Diese Regelung entspricht der politischen Forderung nach einer deutlichen Absenkung der Marktzutrittshürden für bestimmte Arzneimittelkategorien. Um dem gesetzgeberischen Anliegen einer Verbesserung der Information der Gesundheitsfachpersonen und Patienten Rechnung zu tragen, muss im Gegenzug aus der Arzneimittelinformation (Fachinformation und Packungsbeilage, vgl. hierzu auch Ziff. 1 Abs. 9 des Anhangs 5.1) der in einem solchen Verfahren vereinfacht zugelassenen Arzneimittel deutlich hervorgehen, worauf sich die Zulassung in der Schweiz abstützt und welche Aspekte des Präparates aufgrund fehlender Daten im Zulassungsverfahren vor der Swissmedic nicht geprüft wurden (Ziffer 1 Absatz 8).

Anhang 5.1 Anforderungen an die Packungsbeilage für Humanarzneimittel («Patienteninformation»)

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Ziff. 1 Abs. 7 und 8 des Anhangs 4 zur AMZV verwiesen werden. Ziffer 2 wurde offener formuliert, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass sich die Vorgaben für die Veröffentlichung der Patienteninformation im Verlaufe der Zeit ändern können.

Anhang 5.2 Anforderungen an die Patienteninformation für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel

Ziffer 1 Absatz 7

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Ziff. 1 Abs. 8 des Anhangs 4 verwiesen werden.

Ziffer 2

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Ziff. 2 des Anhangs 5.1 verwiesen werden.

Ziffer 3 Rubriken 2b und 3

Um in Übereinstimmung mit der Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung den Therapierichtungen der „Spagyrik“ und der „Biochemie nach Dr. Schüssler“ gerecht zu werden, müssen diese auch an dieser Stelle separat berücksichtigt werden.

Ziffer 3 Rubrik 5/6

Die Streichung resultiert aus der neuen Regelung für die Deklaration pharmazeutischer Hilfsstoffe.

In einer im Jahre 2008 veröffentlichten Publikation hat Swissmedic bestimmte Anforderungen an die Gestaltung der Patienteninformation homöopathischer und anthroposophischer Arzneimittel bezüglich der Angaben für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen festgelegt (Swissmedic Journal 4/2008, Seite 236). Swissmedic beabsichtigte bereits damals, die entsprechenden Vorgaben bei der nächsten Gelegenheit in die AMZV zu überführen. Da im Rahmen der letzten Teilrevision der AMZV, welche am 1. Januar 2013 in Kraft getreten ist, versäumt worden ist, diese Regelung in die Verordnung aufzunehmen, wird dies nunmehr nachgeholt. Die Anforderungen bezüglich der Angaben für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen wurden unter besonderer Berücksichtigung des homöopathischen und anthroposophischen Therapieprinzips festgelegt. Dementsprechend müssen nur für Arzneimittel, die in den Abgabekategorien A und B eingeteilt werden sollen, Daten zur Anwendung und Dosierung bei Kindern vorgelegt werden, sofern Kinderdosierungen beantragt werden. Hieraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass der unter der Rubrik 5./6. neu aufgenommene Pflichthinweis nur dann in der Patienteninformation aufgenommen werden muss, wenn der Swissmedic keine Daten zu diesen Altersgruppen vorgelegt worden sind.

Ziffer 3 Rubrik 8

Auch die Anpassungen unter dieser Ziffer sind eine Folge der bereits erwähnten Überführung der Vorgaben gemäss Publikation im Swissmedic Journal 4/2008, S. 236 in die AMZV. Für Präparate mit Anwendungsgebieten, die in die Abgabekategorie D eingeteilt werden sollen, wird ein entsprechender ergänzender Fixtext („Wenn bei der Behandlung eines Kleinkindes/Kindes die gewünschte Besserung nicht eintritt, ist mit ihm ein Arzt oder eine Ärztin aufzusuchen“) vorgegeben. Nur in bestimmten Fällen (z.B. bei bestimmten Anwendungsgebieten, wie klimakterische Beschwerden, oder bestimmten Stoffen) müssen Angaben zur Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen in der Rubrik „Wie verwenden Sie ...?“ (Dosierung) gemacht oder diese ausgeschlossen werden.

Ziffer 3 Rubriken 10 und 11

Die Streichungen resultieren aus der neuen Regelung für die Deklaration pharmazeutischer Hilfsstoffe.

Anhang 5.3 Anforderungen an die Patienteninformation für Phytoarzneimittel

Ziffer 1 Absatz 7

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Ziff. 1 Abs. 8 des Anhangs 4 verwiesen werden.

Ziffer 3

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Ziff. 2 des Anhangs 5.1 verwiesen werden.

Ziffer 4 Rubriken 5/6, 10 und 11

Die Streichungen resultieren aus der neuen Regelung für die Deklaration pharmazeutischer Hilfsstoffe.

Anhang 5.4 Anforderungen an die Patienteninformation für Arzneimittel der asiatischen Medizin ohne Indikation

Ziffer 1

An dieser Stelle wird nochmals der Hinweis aufgegriffen, der bezüglich den sicherheitsrelevanten Angaben gemäss Anhang 1b Ziffer 1.1 Buchstabe h–j gemacht wird. Es erscheint sinnvoll, diese Information auch an dieser Stelle zu erwähnen, da bei asiatischen Arzneimitteln ohne Indikation im Normalfall die Patienteninformation nur aus einem Fixtext besteht und dieser der Packung nicht beiliegen muss.

Anhang 6 Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel

Die Anforderungen an Textelemente für Tierarzneimittel weichen bereits in der aktuell geltenden AMZV in vielen Punkten von denjenigen für Humanarzneimittel ab. Zuweilen werden aber auch an Tierarzneimitteln die gleichen Anforderungen gestellt wie für Humanarzneimittel, obwohl eine solche Forderung fachlich nicht begründet ist und von den Vorgaben in der EU deutlich abweicht (z.B. Deklarationspflicht für pharmazeutische Hilfsstoffe). Die vorliegende Revision beschränkt sich daher nicht nur auf den Aspekt der Transparenz (Volldeklaration), sondern nutzt die Gelegenheit, um die Vorgaben für die Textelemente von Tierarzneimitteln an diejenigen in der EU anzugleichen. Dies bedeutet im Wesentlichen, dass in der Schweiz auch für Tierarzneimittel eine Fachinformation gefordert werden wird und die Anforderungen an die Deklaration von Hilfsstoffen an die Vorgaben für Tierarzneimittel in der EU angepasst werden. Da die Anforderungen an die Textelemente sich bei Human- und Tierarzneimitteln stark voneinander unterscheiden, werden sie in der revidierten AMZV getrennt voneinander geregelt. Sämtliche Anforderungen an die Arzneimittelinformation sowie an die Texte auf Behälter und Packmaterialien von Tierarzneimitteln werden neu in Anhang 6 zusammengefasst. Die AMZV wird dadurch für die Rechtsanwender übersichtlicher. Die Angleichung der Anforderungen an die Textelemente für Tierarzneimittel an die Vorgaben der Gesetzgebung der EU wird allerdings während einer bestimmten Übergangszeit bei allen Beteiligten (Zulassungsinhaberinnen und Swissmedic) einen gewissen administrativen Mehraufwand nach sich ziehen.

Aus inhaltlicher Sicht brauchen nur die folgenden Änderungen hervorgehoben zu werden:

- Unter Ziffer 2 werden neu die Vorgaben an die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen für Tierarzneimittel festgehalten. Diese Ziffer des Anhangs 6 ersetzt somit in Bezug auf Tierarzneimittel die Regelung des Anhangs 3. Wie bei den Humanarzneimitteln wird in Ziffer 2.1 zunächst die Aufnahme einer Volldeklaration in der Fachinformation verlangt. In Analogie zur Struktur des europäischen *Summary of Product Characteristics* (SPC) müssen unter der Rubrik 2 die Wirkstoffe und deklarationspflichtigen Hilfsstoffe qualitativ und quantitativ und unter der Rubrik 6.1 sämtliche Hilfsstoffe qualitativ aufgeführt werden (vgl. hierzu die jeweiligen Rubriken unter Ziffer 4). Deklarationspflichtig sind gemäss Ziffer 2.3 grundsätzlich nur Konservierungsmittel und Antioxidantien. Weitere Hilfsstoffe sind nur dann zu deklarieren, wenn dies für die sichere Anwendung des Arzneimittels relevant ist, wie beispielsweise bei Aromen oder toxischen Stoffen, aufgrund derer in der Arzneimittelinformation eine Vorsichtsmassnahme oder ein Warnhinweis aufgenommen werden muss. So fordert Swissmedic beispielsweise bei oralen, aromatisierten Tabletten in Blistern die Aufnahme des folgenden Warnhinweises: „*Da die Tabletten aromatisiert sind, besteht die Gefahr,*

dass Hunde diese gezielt suchen und übermässig aufnehmen. Die Tabletten müssen deshalb ausserhalb der Reichweite der Tiere aufbewahrt werden“.

Auf dem Behälter, der äusseren Packung und der Packungsbeilage muss gemäss Ziffer 2.2 mindestens die vollständige Zusammensetzung an Wirkstoffen qualitativ und quantitativ deklariert sein. Auch diese Vorgabe bedeutet eine Angleichung an die einschlägigen Vorgaben im EU-Raum, welche den Zulassungsinhaberinnen von Tierarzneimitteln lediglich vorschreibt, auf den genannten Elementen die Wirkstoffe aufzuführen. Mit dem Ausdruck „mindestens“ soll signalisiert werden, dass freiwillig auch die deklarationspflichtigen Hilfsstoffe aufgeführt werden können, wie dies in der EU bei vielen Präparaten der Fall ist. Im Vergleich zur bisherigen Praxis in der Schweiz, nach welcher die Hilfsstoffe wie bei den Humanarzneimitteln deklariert werden mussten, bringt die vorgeschlagene Harmonisierung mit den Vorgaben der EU eine wesentliche Vereinfachung mit sich, welche in der Zukunft auch insofern relevant sein könnte, als dass die Anforderungen an die Deklaration von Hilfsstoffen kein Hindernis mehr für die Verwendung internationaler Packungen in der Schweiz darstellen sollten.

- Unter Ziffer 3 werden nur noch jene Punkte aus dem aktuell geltenden Anhang 1 übernommen, welche für Tierarzneimittel relevant sind. Die Anforderungen an Texte auf Behälter und Packungsmaterial von Tierarzneimitteln ändern folglich mit Ausnahme der oben dargelegten Anforderungen an die Deklaration von Wirkstoffen und pharmazeutischen Hilfsstoffen inhaltlich nicht.
- Unter Ziffer 4 wird auf der Grundlage des geänderten Art. 13 die Struktur der Fachinformation für Tierarzneimittel in Übereinstimmung mit der entsprechenden Vorlage der EU abgebildet.
- Unter Ziffer 5 wird auf der Grundlage des geänderten Art. 14 die Struktur der Packungsbeilage für Tierarzneimittel in Übereinstimmung mit der entsprechenden Vorlage der EU abgebildet.

Anhang 7^(bisher) Genehmigungspflichtige Änderungen nach Artikel 10 VAM

Anhang 8 Meldepflichtige Änderungen nach Artikel 11 VAM

Anhang 9 Wesentliche Änderungen nach Artikel 12 VAM

Für die Streichung dieser drei Anhänge kann auf die Ausführungen zu Artikel 22a verwiesen werden.

Anhang 7^(neu) Liste der Änderungen nach den Artikeln 21–24 VAM

Hierzu kann auf die Ausführungen zu Artikel 22a verwiesen werden.

Inkrafttreten

Das Datum des Inkrafttretens wird nach der Vernehmlassung festgelegt.