

Wegleitung

Zulassung Tierarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Identifikationsnummer: ZL101_00_006

Version: 1.2

Gültig ab Datum: 01.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Wegleitung	1
1 Definitionen, Begriffe und Abkürzungen	3
1.1 Definitionen und Begriffe	3
1.1.1 Tierarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff (BWS).....	3
1.1.2 Referenzarzneimittel für BWS.....	3
1.1.3 Anforderungen an das Vergleichsarzneimittel.....	3
1.1.4 Vergleichbarkeit eines ausländischen Vergleichsarzneimittels mit dem schweizerischen Referenzarzneimittel (pharmazeutisches Bridging).....	4
1.1.5 Testarzneimittel	4
1.1.6 Pharmazeutische Äquivalenz.....	4
1.1.7 Bioäquivalenz	5
1.1.8 Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	5
1.1.9 Biowaiver.....	5
1.2 Abkürzungen	6
2 Einleitung und Zielsetzung	6
3 Geltungsbereich	6
4 Rechtsgrundlagen	7
5 Allgemeine Anforderungen	7
6 Anforderungen an zu untersuchende Dosisstärken	7
7 Auf BCS basierende Biowaiver und Erlass von Bioäquivalenzstudien	8
8 Dokumentation	8
9 Unterlagenschutz	9
10 Fristen	9
11 Gebühren	9

1 Definitionen, Begriffe und Abkürzungen

1.1 Definitionen und Begriffe

1.1.1 Tierarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff (BWS)

Als BWS gelten Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, der bereits in einem anderen von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimittel enthalten ist oder war (Art. 12 Abs. 1 VAZV).

Rechtfertigungsgrundlage für die vereinfachte Zulassung von BWS bildet die Möglichkeit eines Rückgriffs auf eine der Swissmedic vorliegende, genehmigte und vollständige Dokumentation zu einem Referenzarzneimittel.

Keine BWS sind demzufolge Tierarzneimittel, die im Ausland zwar bereits seit längerem (>10 Jahre) zugelassen sind (sog. "well established use" Wirkstoffe), für die in der Schweiz aber noch nie eine Zulassung erteilt wurde.

1.1.2 Referenzarzneimittel für BWS

Als Referenzarzneimittel für ein BWS gilt ein von Swissmedic auf der Basis einer vollständigen, eigenen Dokumentation (Teil I-IV) zugelassenes Arzneimittel, das denselben Wirkstoff enthält wie das Arzneimittel, dessen Zulassung beantragt wird. Das Referenzarzneimittel wird in der Zulassungsdokumentation eines BWS für die Dokumentation der präklinischen und klinischen Eigenschaften (Wirksamkeit und Sicherheit) als Referenz herangezogen.

Eine Gesuchstellerin kann sich auf die vorgelegten Prüfungsergebnisse weiterer Referenzarzneimittel abstützen, wenn für ihr BWS eine Indikation, eine Darreichungsform, eine Zieltierart, eine Dosisstärke, eine Dosierungsempfehlung und/oder ein Verabreichungsweg beantragt wird, welche bzw. welcher für das primäre Referenzarzneimittel nicht zugelassen wurde. In diesem Fall müssen die innovativen Aspekte beim zusätzlich herangezogenen Referenzarzneimittel auf der Basis einer vollständigen Dokumentation zugelassen worden sein.

1.1.3 Anforderungen an das Vergleichsarzneimittel

Zum Nachweis der Übertragbarkeit von Prüfungsergebnissen einer Studie können folgende Wege gewählt werden:

- a) Das in der Schweiz zugelassene Referenzarzneimittel wird direkt mit dem angemeldeten BWS verglichen oder
- b) es wird ein ausländisches Vergleichsarzneimittel eingesetzt, welches anschliessend in seiner qualitätsbestimmenden Charakteristik mit dem Schweizer Referenzarzneimittel verglichen wird (Pharmazeutisches Bridging).

1.1.4 Vergleichbarkeit eines ausländischen Vergleichsarzneimittels mit dem schweizerischen Referenzarzneimittel (pharmazeutisches Bridging)

Wurde ein im Ausland bezogenes Arzneimittel verwendet, sind die Daten zum ausländischen Vergleichsarzneimittel im Teil 1 der Dokumentation einzureichen und im Begleitbrief zu erwähnen. Alle nachfolgend aufgeführten Vergleichskriterien zwischen dem ausländischen Vergleichsarzneimittel und dem Schweizer Referenzarzneimittel sind heranzuziehen, tabellarisch gegenüber zu stellen und zu bewerten.

Ein im Ausland bezogenes Vergleichsarzneimittel kann als solches verwendet werden, sofern es folgende Kriterien zum Nachweis der Vergleichbarkeit zum Schweizer Referenzarzneimittel kumulativ erfüllt:

1. Das Arzneimittel ist in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle im Sinne von Art. 13 HMG zugelassen. Eine aktuelle Liste dieser Länder ist auf der Swissmedic Homepage publiziert.
2. Name und die Anschrift der Zulassungsinhaberin des verwendeten ausländischen Arzneimittels, Bezeichnung des Arzneimittels, Zulassungsland, Bezugsland, Angabe der Bezugsquelle (Adresse Grosshandel resp. Apotheke), Zulassungsnummer, Chargennummer, Verfallsdatum und Analysenzertifikate des ausländischen Arzneimittels werden aufgeführt.
3. Im Falle des Einsatzes des ausländischen Vergleichsarzneimittels in einer Bioäquivalenzstudie wird zusätzlich der Nachweis einer vergleichbaren qualitativen und quantitativen Wirkstoffzusammensetzung und der qualitativen Hilfsstoffzusammensetzung erbracht. Lässt die Datenlage Unterschiede offen oder bestehen diese nachweislich, so muss dargelegt werden, dass diese keinen Einfluss auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit haben. Es kann dabei auf die wissenschaftliche Literatur referenziert werden.
4. Bei festen Darreichungsformen, welche in einer Bioäquivalenzstudie eingesetzt wurden, sind Unterschiede bezüglich eingesetzter Darreichungsform (Tablette, Filmtablette, Kapsel) etc. zu bewerten, Dimension und Gewicht zu bestimmen sowie bei Arzneimitteln mit veränderter (modifizierter) Freisetzung das Freisetzungsprinzip zu bestimmen.
5. Weiterhin sind zur Bestimmung der „similarity“ in vitro Wirkstofffreisetzungprofile bei verschiedenen pH-Bedingungen gemäss *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.4* durchzuführen.

1.1.5 Testarzneimittel

Das Testarzneimittel ist

- das in den vergleichenden Untersuchungen eingesetzte Arzneimittel, das mit dem Referenzarzneimittel verglichen wird
- oder der im Rahmen von präklinischen Untersuchungen eingesetzte Wirkstoff

Das zur Zulassung angemeldete Arzneimittel und das Testarzneimittel weisen die gleiche Zusammensetzung und Spezifikation auf und wurden nach dem gleichen Verfahren hergestellt.

Allfällige Unterschiede zwischen dem Testarzneimittel und dem angemeldeten Arzneimittel sind zu beschreiben und zu bewerten.

1.1.6 Pharmazeutische Äquivalenz

Arzneimittel sind pharmazeutisch äquivalent, wenn sie die gleiche molare Masse der gleichen aktiven Substanz in der gleichen Darreichungsform enthalten und sie unter den gleichen Bedingungen über denselben Applikationsweg verabreicht werden. Pharmazeutische Äquivalenz impliziert nicht notwendigerweise Bioäquivalenz, da Unterschiede in der Hilfsstoffzusammensetzung und / oder im Herstellungsprozess oder weitere Variablen einen Einfluss haben können.

1.1.7 Bioäquivalenz

Zwei Arzneimittel mit der/den gleichen aktiven Substanz(en) werden nach Verabreichung der gleichen molaren Dosen an dieselbe Zieltierart als bioäquivalent angesehen, wenn die Geschwindigkeit der Absorption (C_{max} und t_{max}) und das Ausmass der systemischen Verfügbarkeit (AUC) vergleichbar sind. Für die individuell zutreffenden Voraussetzungen bezüglich Studiendesign, Messparameter, statistischen Methoden, Grenzwerte, etc. siehe *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.4* und *VICH GL 52: Bioequivalence: blood level bioequivalence study*.

1.1.8 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Das Biopharmazeutische Klassifikationssystem (BCS) ist ein Konzept, das Arzneistoffe aufgrund ihrer Löslichkeit in wässrigen Lösungen und ihrer intestinalen Permeabilität klassifiziert. Zusammen mit der in vitro Freisetzung des Wirkstoffes aus dem pharmazeutischen Produkt, berücksichtigt das BCS drei wichtige Faktoren, welche die Rate und das Ausmass der Absorption aus oralen Formen bestimmen. Zu Details siehe *WHO Prequalification Technical Report Series 937 – Annex 7 und Annex 8* sowie *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.4 Appendix I*.

1.1.9 Biowaiver

Swissmedic kann unter bestimmten zu erfüllenden Voraussetzungen festlegen, dass auf eine Bioäquivalenzstudie an Tieren verzichtet werden kann (to waive > erlassen, verzichten). Der Beleg für Äquivalenz wird in diesem Fall nicht durch In-vivo-Bioäquivalenztests, sondern durch andere Untersuchungen oder Nachweise (z.B. In-vitro-Studien) erbracht.

1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
AUC	Area under the Curve
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BWS	Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
C _{max}	Spitzenplasmaspiegel
EMA	European Medicines Agency
GDP	Good Distribution Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
t _{max}	Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels
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)
VICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
WHO	World Health Organisation
WL	Wegleitung

2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Dokumentation, die mit einem Gesuch um Zulassung eines Tierarzneimittels mit bekanntem Wirkstoff oder einem Tierarzneimittel mit einer bekannten Wirkstoffkombination eingereicht werden muss. Für die Begutachtung der Zulassungsunterlagen zieht Swissmedic die jeweils gültige Fassung des Arzneimittelbuches, die relevanten Richtlinien (Guidelines) des europäischen Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) und der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) als Bewertungsgrundlage bei.

3 Geltungsbereich

Die Wegleitung (WL) gilt für Gesuche um vereinfachte Zulassung eines Tierarzneimittels mit bekanntem Wirkstoff oder einer bekannten Wirkstoffkombination gemäss Art. 14 Abs. 1 Buchstabe a HMG.

4 Rechtsgrundlagen

Das vereinfachte Verfahren für die Zulassung von Tierarzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen richtet sich insbesondere nach folgenden Rechtsgrundlagen (Gesetzes- und Verordnungsbestimmungen):

HMG:

- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 12 Zulassung von im Wesentlichen gleichen Arzneimitteln
- Art. 13 Im Ausland zugelassene Arzneimittel und Verfahren
- Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren, Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (Abs. 1 Bst. a)

VAM

- Art. 30 Schutzdauer von Originalpräparaten (Art. 12 HMG)

AMZV

- Art. 7 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen
- Art. 8 Dokumentation über die Unbedenklichkeit
- Art. 9 Zusätzliche Dokumentation über die Unbedenklichkeit und über Rückstände bei Untersuchungen an Nutztieren
- Art. 10 Zulässigkeit pharmakologisch wirksamer Stoff und Vorschlag der Absetzfristen
- Art. 11 Dokumentation über die vorklinischen und klinischen Prüfungen
- Art. 12 Tierarzneimittelinformation (siehe Anhang 6)

VAZV

- Art. 12 Grundsatz
- Art. 13 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen
- Art. 14 Nachweis der Sicherheit und der therapeutischen Wirksamkeit

5 Allgemeine Anforderungen

Ein BWS kann eine neue oder zusätzliche Indikation im Vergleich zum Referenzarzneimittel aufweisen. Ebenfalls möglich sind neue oder zusätzliche Darreichungsformen, Dosisstärken, Dosierungsempfehlungen, Zieltierarten oder Verabreichungswege.

Für die neuen, in der Schweiz bisher nicht zugelassenen Aspekte sind grundsätzlich die Unterlagen gemäss der *WL Zulassung für Tierarzneimittel HMV4* zu erbringen. Für die bekannten Aspekte kann auf die Dokumentation des bereits zugelassenen Referenzarzneimittels abgestützt werden, wenn die Vergleichbarkeit der präklinischen und klinischen Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt ist.

Die Arzneimittelinformation eines BWS muss mit derjenigen des Referenzarzneimittels weitgehend übereinstimmen. Vom Referenzarzneimittel abweichende Textpassagen müssen referenziert werden. Art. 28 VAM ist zu beachten, gemäss welchem die Zulassungsinhaberin verpflichtet ist, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen. Diese Änderungen müssen als genehmigungspflichtige Änderungen bei Swissmedic eingereicht werden.

6 Anforderungen an zu untersuchende Dosisstärken

Die zu untersuchende(n) Dosisstärke(n) und Einzeldosen und allenfalls kumulativ zu erfüllende Voraussetzungen für Biowaiver sind in der *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products* EMA/CVMP/016/00-Rev.4 ausführlich beschrieben.

7 Auf BCS basierende Biowaiver und Erlass von Bioäquivalenzstudien

Unter bestimmten Voraussetzungen kann auf Bioäquivalenzstudien verzichtet werden oder eine Zulassung als BCS - basierter Biowaiver für schnell freisetzende orale Darreichungsformen erlangt werden. Swissmedic folgt in diesbezüglichen Fragestellungen den detaillierten Anforderungen der *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.4 (Kapitel 7 und Appendix I)*.

8 Dokumentation

Teil I

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

Teil II

Vollständiger Teil II gemäss Art 7 AMZV.

Teil III

- Zusammenfassung von präklinischen experimentellen und/oder bibliografischen Daten zur Toxikologie sowie eine Risikoabschätzung. Insbesondere ist die Verwendung von neuen oder in Bezug auf das Originalpräparat/Referenzarzneimittel anderen Hilfsstoffen oder Salzformen auf mögliche Sicherheitsrelevanz kritisch zu beurteilen. Im Weiteren sind im Vergleich zum Originalpräparat/Referenzarzneimittel neue oder ausserhalb der Spezifikation liegende Verunreinigungen toxikologisch zu qualifizieren und falls notwendig, toxikologische Untersuchungen durchzuführen (z.B. Mutagenese- und Zytotoxizitätsuntersuchungen).
- User Safety (z.B. bei Anmeldung einer im Vergleich zum Referenzarzneimittel höheren Dosisstärke).
- Der Environmental Risk Assessment (ERA) Report ist erforderlich, wenn eine erhöhte Umweltbelastung durch die Markteinführung des Arzneimittels zu erwarten ist.
- Die Unbedenklichkeit der Rückstände ist entsprechend den EMA Richtlinien zu dokumentieren mit Angabe und Beschreibung der verwendeten Analytik bzw. der Versuchstiere (Art, Stamm, Geschlecht, Alter, Gewicht usw.), des Wirkstoffs (Name, Code-Nr., Chargen-Nr., Qualität usw.); der Versuchsbedingungen (z.B. Ernährungs- und Haltungsbedingungen der Versuchstiere) und der Resultate. Studien sind in Form von datierten und unterzeichneten Berichten der betreffenden Prüfeinrichtungen einzureichen. Die für den oder die im Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe festgelegten Höchstkonzentrationen für Rückstände in Lebensmitteln tierischer Herkunft sind anzugeben. Die Richtigkeit der vorgeschlagenen Absetzfrist ist zu belegen.

Teil IV

Für BWS muss nachgewiesen werden, dass die Erkenntnisse zur präklinischen und klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei allen Zieltierarten, die zur Zulassung des Referenzarzneimittels geführt haben, mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auf das neu angemeldete Arzneimittel übertragbar sind.

Art, Umfang und wissenschaftliche Verlässlichkeit der notwendigen Nachweise sind sowohl von der Darreichungsform, dem Verabreichungsweg, der Art des Wirkstoffs (seinen physikalisch-chemischen

und pharmakologischen Eigenschaften), als auch der/den zur Zulassung beantragten Indikation(en) und Zieltierarten abhängig. Die von der Antragstellerin gewählten Nachweise zur Übertragbarkeit sind in einer Stellungnahme wertend zusammenzufassen und wissenschaftlich zu begründen.

Im Wesentlichen sind dafür folgende Nachweise möglich, die im Rahmen eines Antrages auch kombiniert werden können:

- Nachweis der pharmakokinetischen Vergleichbarkeit
- Nachweis der pharmakodynamischen Vergleichbarkeit
- Nachweis der therapeutischen Vergleichbarkeit in klinischen Wirksamkeits-/ Sicherheitsstudien
- Nachweis, dass auf Grund der besonderen Eigenschaften des Arzneimittels und des Wirkstoffs auf einen in vivo Nachweis der Übertragbarkeit verzichtet werden kann, wenn aussagekräftige in vitro Daten eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wahrscheinlich machen (z.B. BCS-basierter Biowaiver). Detaillierte Anforderungen finden sich in der *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.4*.

Die Übertragbarkeit kann in bestimmten Situationen ohne weiteren Nachweis angenommen werden, z.B. wenn es sich sowohl beim angemeldeten Arzneimittel wie auch beim Referenzarzneimittel um eine wässrige Injektionslösung desselben Wirkstoffes in derselben Konzentration ohne weitere Hilfsstoffe handelt. Weitere Beispiele, bei denen ein solcher Nachweis entfallen kann, sind in der *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.4* enthalten.

Je nach Tierarzneimittel sind weitere Faktoren wie z.B. die Palatabilität und die Besitzer-Compliance zu untersuchen.

9 Unterlagenschutz

Für innovative Gesuche um Zulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen (BWS mit Innovation) kann ein Unterlagenschutz gewährt werden. Die diesbezüglichen Anforderungen sind in der WL *Unterlagenschutz H MV4* beschrieben.

Stimmt die Zulassungsinhaberin einer Referenzierung auf ihre geschützten Unterlagen nicht zu, kann ein Gesuch um Zulassung eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels, das sich auf die geschützten Daten stützt, frühestens zwei Jahre vor Ablauf der Schutzdauer eingereicht werden (Art. 12 Abs. 2 HMG). Erfolgt eine entsprechende Einreichung früher, so tritt Swissmedic auf das Gesuch nicht ein (Art. 30 Abs. 6 VAM).

10 Fristen

Die Fristen richten sich nach der WL *Fristen Zulassungsgesuche H MV4*.

11 Gebühren

Die Gebühren werden gemäss der *Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (GebV-Swissmedic)* (SR 812.214.5) verrechnet.

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
1.2	Periodische Revision Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	Lac dei
1.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.0	Umsetzung HMV4	lac, dts