

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----------|
| 1 | Einleitung | 2 |
| 2 | Geltungsbereich | 2 |
| 3 | Mitgeltende Dokumente | 2 |
| 4 | Rechtsgrundlagen | 2 |
| 5 | Abkürzungen und Definitionen | 3 |
| 5.1 | Abkürzungen | 3 |
| 5.2 | Tierarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff (BWS)..... | 4 |
| 5.3 | Referenzpräparat für BWS | 4 |
| 5.4 | Anforderungen an das Vergleichspräparat..... | 4 |
| 5.4.1 | Vergleichbarkeit eines ausländischen Vergleichspräparates mit dem schweizerischen Referenzpräparat (pharmazeutisches Bridging)..... | 4 |
| 5.5 | Testpräparat | 5 |
| 5.6 | Pharmazeutische Äquivalenz..... | 5 |
| 5.7 | Bioäquivalenz | 5 |
| 5.8 | Biopharmaceutics Classification System (BCS) | 5 |
| 5.9 | Biowaiver..... | 5 |
| 6 | Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze | 6 |
| 6.1 | BWS | 6 |
| 6.2 | Anforderungen an zu untersuchende Dosisstärken | 6 |
| 6.3 | Auf BCS basierende Biowaiver und Erlass von Bioäquivalenzstudien | 6 |
| 6.4 | Dokumentation | 6 |

Änderungshistorie

| Version | Gültig und verbindlich ab | ohne Versionsänderung angepasst | Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt) | Visum (Kürzel) Autor/in |
|---------|---------------------------|---------------------------------|--|-------------------------|
| | | 10.07.17 | Um die Bezeichnungen zu vereinheitlichen, wurde das publizierte „Merkblatt“ (MB) ZL101_00_003d_MB Zulassungsgesuche für Tierarzneimittel mit bekannten Wirkstoffen durch „Wegleitung“ (WL) ersetzt. Die Funktion und die Wirkung der Dokumente ändern mit der neuen Bezeichnung nicht. | cis |
| | | 03.10.14 / 05.01.15 | Kapitel 3: Verknüpfungen bearbeitet | cis |
| 03 | 01.09.2014 | | Kapitel 6.4: Für die allgemeinen formalen Anforderungen, die Anforderung ans Modul 1 sowie an den Begleitbrief wird auf die Wegleitung <i>Formale Anforderungen</i> und das dazugehörigen Verzeichnis <i>Tabelle Einzureichende Unterlagen</i> verwiesen. | lac |
| 02 | 01.01.2014 | | Anpassung aufgrund Aufhebung der VV <i>Anleitung Einreichung und Zulassung von Generika</i> | ps |
| 01 | 03.09.2012 | | Ersterstellung | to |

1 Einleitung

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.

2 Geltungsbereich

Die Wegleitung gilt für Gesuche um vereinfachte Zulassung eines Tierarzneimittels mit **bekanntem Wirkstoff oder einer bekannten Wirkstoffkombination** gemäss Artikel 14 Absatz 1 Buchstabe a HMG.

3 Mitgeltende Dokumente

Dokumentenidentifikation

[ZL000_00_002d_WL Einreichung von Zulassungsgesuchen für Tierarzneimittel](#)

[ZL000_00_001d_WL Formale Anforderungen](#)

[ZL000_00_002d_VZ Tabelle einzureichende Unterlagen](#)

4 Rechtsgrundlagen

Das vereinfachte Verfahren für die Zulassung von Tierarzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen richtet sich insbesondere nach folgenden Rechtsgrundlagen (Gesetzes- und Verordnungsbestimmungen): Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG¹):

- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 12 Zweitanmeldung
- Art. 13 Im Ausland zugelassene Arzneimittel und Verfahren

¹ [SR 812.21](#)

- Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren, Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (Abs. 1 Bst. a)

Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM²):

- Art. 17 Schutzdauer von Originalpräparaten (Art. 12 HMG)

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung AMZV³):

- 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 Angaben von Höchstkonzentrationen und Vorschlag der Absetzfristen
- Art. 11 Dokumentation über die vorklinischen und klinischen Prüfungen
- Art. 15 Tierarzneimittelinformation

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV⁴):

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

5 Abkürzungen und Definitionen

5.1 Abkürzungen

| | |
|------|--|
| AMZV | Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung) |
| AUC | Area under the Curve |
| AW | Anweisung |
| BCS | Biopharmaceutical Classification System |
| BWS | Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff |
| CVMP | Committee for Veterinary Medicinal Products |
| Cmax | Spitzenplasmaspiegel |
| EMA | European Medicines Agency |
| GDP | Good Distribution Practice |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| GMP | Good Manufacturing Practice |
| HMG | Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (Heilmittelgesetz) |
| tmax | Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels |
| VAM | Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung) |
| VAZV | Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren |
| VICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products |
| WHO | World Health Organisation |

² [SR 812.212.21](#)

³ [SR 812.212.22](#)

⁴ [SR 812.212.23](#)

5.2 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 dem Institut vorliegende, genehmigte und vollständige Dokumentation zu einem Referenzpräparat.

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.

5.3 Referenzpräparat für BWS

Als Referenzpräparat für ein BWS gilt ein vom Institut auf der Basis einer vollständigen, eigenen Dokumentation (Teil I-IV) zugelassenes Arzneimittel, das denselben Wirkstoff enthält wie das Präparat, dessen Zulassung beantragt wird. Das Referenzpräparat 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 Referenzpräparate abstützen, wenn für ihr BWS eine Indikation, eine galenische Form, eine Zieltierart, eine Dosisstärke, eine Dosierungsempfehlung und/oder ein Verabreichungsweg beantragt wird, welche bzw. welcher für das primäre Referenzpräparat nicht zugelassen wurde. In diesem Fall müssen die innovativen Aspekte beim zusätzlich herangezogenen Referenzpräparat auf der Basis einer vollständigen Dokumentation zugelassen worden sein.

5.4 Anforderungen an das Vergleichspräparat

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

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

5.4.1 Vergleichbarkeit eines ausländischen Vergleichspräparates mit dem schweizerischen Referenzpräparat (pharmazeutisches Bridging)

Wurde ein im Ausland bezogenes Präparat verwendet, sind die Daten zum ausländischen Vergleichspräparat im Modul 1 einzureichen und im Begleitbrief zu erwähnen. Alle nachfolgend aufgeführten Vergleichskriterien zwischen dem ausländischen Vergleichspräparat und dem Schweizer Referenzpräparat sind heranzuziehen, tabellarisch gegenüber zu stellen und zu bewerten. Ein im Ausland bezogenes Vergleichspräparat kann als solches verwendet werden, sofern es folgende Kriterien zum Nachweis der Vergleichbarkeit zum Schweizer Referenzpräparat kumulativ erfüllt:

1. Das Präparat 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 Präparates, Präparatename, Zulassungsland, Bezugsland, Angabe der Bezugsquelle (Adresse Grosshandel resp. Apotheke), Zulassungsnummer, Chargennummer, Verfallsdatum und Analysenzertifikate des ausländischen Präparates werden aufgeführt.
3. Im Falle des Einsatzes des ausländischen Vergleichspräparates 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 Arzneiform (Tablette, Filmtablette, Kapsel) etc. zu bewerten. Dimension und Gewicht zu bestimmen, sowie bei Präparaten mit veränderter (modifizierter) Freisetzung das Freisetzungsprinzip sind zu bestimmen.
5. Weiterhin sind zur Bestimmung der „similarity“ in vitro Wirkstofffreisetzungprofile bei verschiedenen pH-Bedingungen gemäss Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.2. In vitro dissolution tests und Appendix I durchzuführen.

5.5 Testpräparat

Das Testpräparat ist

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

Das zur Zulassung angemeldete Präparat und das Testpräparat weisen die gleiche Zusammensetzung und Spezifikation auf und wurden nach dem gleichen Verfahren hergestellt. Allfällige Unterschiede zwischen dem Testpräparat und dem angemeldeten Präparat sind zu beschreiben und zu bewerten.

5.6 Pharmazeutische Äquivalenz

Präparate sind pharmazeutisch äquivalent, wenn sie die gleiche molare Masse der gleichen aktiven Substanz in der gleichen Dosierungsform 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.

5.7 Bioäquivalenz

Zwei Arzneimittel mit der/den gleichen aktiven Substanz(en) werden nach Verabreichung der gleichen molaren Dosen 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.2*.

5.8 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.2 Appendix I*.

5.9 Biowaiver

Das Institut 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-Bioäquivalenzttests, sondern durch andere Untersuchungen oder Nachweise (z.B. In-vitro-Studien) erbracht.

6 Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze

6.1 BWS

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

→ Für die neuen, in der Schweiz bisher nicht zugelassenen Aspekte sind grundsätzlich die Unterlagen gemäss der Verwaltungsverordnung *Zulassung von Tierarzneimitteln* zu erbringen. Für die bekannten Aspekte kann auf die Dokumentation des bereits zugelassenen Referenzpräparates abgestützt werden, wenn die Vergleichbarkeit der präklinischen und klinischen Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt ist.

Die Arzneimittelinformation eines BWS muss mit derjenigen des Referenzpräparates weitgehend übereinstimmen. Vom Referenzpräparat abweichende Textpassagen müssen referenziert werden. Artikel 16 der Arzneimittelverordnung (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.

6.2 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.2 ausführlich beschrieben.

6.3 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.2 (Kapitel 7 und Appendix I)

6.4 Dokumentation

Teil I

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen, die formale Anforderung an Modul 1 sowie an den Begleitbrief sind in der Wegleitung *Formale Anforderungen* und im zugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzuzureichende Unterlagen* 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/Referenzpräparat anderen Hilfsstoffen oder Salzformen auf mögliche Sicherheitsrelevanz kritisch zu beurteilen. Im Weiteren sind im Vergleich zum Originalpräparat/Referenzpräparat 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. Dosisstärke 10% anstelle 5%).
- Der Environmental Risk Assessment (ERA) Report ist erforderlich, wenn eine erhöhte Umweltbelastung durch die Markteinführung des Präparates 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 Präparat 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 Referenzpräparates geführt haben, mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auf das neu angemeldete Präparat übertragbar sind.

Art, Umfang und wissenschaftliche Verlässlichkeit der notwendigen Nachweise sind sowohl von der galenischen Form, 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 Präparats 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.2*.

Die Übertragbarkeit kann in bestimmten Situationen ohne weiteren Nachweis angenommen werden, z.B. wenn es sich sowohl beim angemeldeten Präparat wie auch beim Referenzpräparat um eine wässrige Lösung 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.2* enthalten.

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