

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	3
1.1	Definitionen und Begriffe	3
1.1.1	Phytoarzneimittel	3
1.1.2	Phytoarzneimittel mit neuem Wirkstoff	3
1.1.3	Vergleichspräparat	3
1.1.4	Therapeutische Äquivalenz	3
1.1.5	Pharmazeutische Äquivalenz	3
1.2	Abkürzungen	4
2	Einleitung und Zielsetzung	4
3	Geltungsbereich	4
4	Rechtsgrundlagen	5
5	Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze	6
5.1	Allgemeine Grundsätze	6
5.1.1	Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial	6
5.1.2	Während des Gesuchsverlaufs neu eintretende Erkenntnisse	7
5.1.3	Anforderungen an die Deklaration	7
5.1.4	Anforderungen an die Arzneimittelinformation	9
5.1.5	Anforderungen an die Packmittel	9
5.1.6	Anforderungen nach erfolgter Zulassung	9
5.1.7	Anforderungen an die Dokumentation:	9
5.2	Zulassungsgesuche für fixe Arzneimittelkombinationen	10
5.3	Fristen	10
5.4	Gebühren	10
6	Ordentliches Zulassungsverfahren	10
6.1	Allgemeine Grundsätze	10
6.1.1	Anforderungen bezüglich der Untersuchung des Arzneimittels in speziellen Altersgruppen	10
6.1.2	Unterlagenschutz	11
6.2	Administrative Unterlagen (Modul 1)	11
6.2.1	Environmental Risk Assessment (ERA, Modul 1.6)	11
6.3	Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)	11
6.3.1	Quality Overall Summary (Modul 2.3)	11
6.3.2	Nonclinical Overview (Modul 2.4)	11
6.3.3	Clinical Overview (Modul 2.5)	11
6.3.4	Nonclinical Summary (Modul 2.6)	12
6.3.5	Clinical Summary (Modul 2.7)	12
6.4	Quality (Modul 3)	12
6.4.1	Allgemeines	12

6.4.2	Dokumentation der Qualität des Wirkstoffs (Modul 3.2.S).....	13
6.4.3	Dokumentation der Qualität des Fertigproduktes (Modul 3.2.P).....	14
6.4.4	Adventitious Agents Safety Evaluation (Modul 3.2.A.2)	15
6.5	Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4).....	15
6.6	Klinische Dokumentation (Modul 5)	15
7	Vereinfachtes Zulassungsverfahren	16
7.1	Allgemeine Grundsätze	16
7.1.1	Zulassungsgesuche für Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff.....	16
7.1.2	Zulassungsgesuche für Phytoarzneimittel mit Well Established Use.....	16
7.1.3	Zulassungsgesuche für Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung	16
7.1.4	Nachweis der Vergleichbarkeit	17
7.1.5	Fixe Arzneimittelkombinationen	17
7.1.6	Unterlagenschutz.....	17
7.2	Administrative Unterlagen (Modul 1).....	18
7.3	Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2).....	18
7.3.1	Quality Overall Summary (Modul 2.3)	18
7.3.2	Nonclinical Overview (Modul 2.4)	18
7.3.3	Clinical Overview (Modul 2.5)	18
7.3.4	Nonclinical Summary (Modul 2.6)	19
7.3.5	Clinical Summary (Modul 2.7).....	19
7.4	Quality (Modul 3)	19
7.5	Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4).....	20
7.6	Klinische Dokumentation (Modul 5)	20
8	Anhänge	21
8.1	Allgemeine internationale Richtlinien	21
8.2	Qualitätsrichtlinien	21
8.3	Nicht-klinische Richtlinien	21
8.4	Klinische Richtlinien.....	21
9	Zusammenfassung der Anforderungen an die Module 2 bis 5.....	23
9.1	Anforderungen an ein Zulassungsgesuch im ordentlichen Verfahren nach Artikel 11 HMG	23
9.2	Anforderungen an ein Zulassungsgesuch im vereinfachten Verfahren nach Artikel 14 Buchstabe c ^{bis} HMG.....	23
9.2.1	Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff:	23
9.2.2	Phytoarzneimittel mit Well Established Use	23
9.2.3	Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung	24
9.3	Anforderungen an ein Gesuch für eine neue fixe Arzneimittelkombination.....	24

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum (Kürzel) Autor/in
2.0	24.10.2019	Kapitel 5.1.3: Anforderungen an die Deklaration ergänzt und präzisiert.	rin
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	rin

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Definitionen und Begriffe

1.1.1 Phytoarzneimittel

Phytoarzneimittel sind Arzneimittel mit Indikationsangabe, welche als Wirkstoffe ausschliesslich einen oder mehrere pflanzliche Stoffe oder pflanzliche Zubereitungen enthalten und nicht den Komplementärarzneimitteln zuzuordnen sind (Art. 4 Abs. 1 Bst. *aquinquies* HMG).

Nicht als Phytoarzneimittel gelten:

- Arzneimitteln mit aus Pflanzen isolierten Reinsubstanzen als Wirkstoff (wie beispielsweise Atropin oder Digoxin);
- Arzneimitteln mit synthetischen oder partialsynthetischen Wirkstoffen, selbst wenn diese aus pflanzlichen Rohstoffen synthetisiert werden (wie beispielsweise Codein, Troxerutin oder Menthol).
- Arzneimittel, welche zusätzlich Vitamine oder Mineralstoffe als Wirkstoffe enthalten.

1.1.2 Phytoarzneimittel mit neuem Wirkstoff

Ein pflanzlichen Stoff oder eine pflanzliche Zubereitung gelten als neue Wirkstoffe, wenn sie in keinem von Swissmedic¹ im Rahmen eines ordentlichen Verfahrens nach Art. 11 HMG zugelassenen Arzneimittel enthalten sind oder waren.

1.1.3 Vergleichspräparat

Als Vergleichspräparat wird ein Arzneimittel bezeichnet, auf welches im Rahmen des vereinfachten Zulassungsverfahrens eines Phytoarzneimittels Bezug genommen wird.

1.1.4 Therapeutische Äquivalenz

Unter therapeutischer Äquivalenz versteht man ein innerhalb gewisser Grenzen identisches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zweier Arzneimittel. Der Nachweis erfolgt in klinischen Studien, unter Verwendung geeigneter Studiendesigns und entsprechender methodischer Verfahren.

1.1.5 Pharmazeutische Äquivalenz

Phytoarzneimittel sind pharmazeutisch äquivalent, wenn sie eine vergleichbare Menge an vergleichbarem pflanzlichem Wirkstoff enthalten, über den gleichen Applikationsweg verabreicht werden und es Hinweise darauf gibt, dass die Freisetzung und Verteilung des Wirkstoffes im Organismus vergleichbar ist.

¹ Der Zulassung durch Swissmedic ist eine Registrierung durch die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) gleichzusetzen.

1.2 Abkürzungen

Abs.	Absatz
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
Anh.	Anhang
Art.	Artikel
Bst.	Buchstabe
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use der EMA
CEP	Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
DEV	Droge-Extrakt-Verhältnis
DMF	Drug Master File
EMA	European Medicines Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products der EMA
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
KPAV	Verordnung vom 7. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung und das Meldeverfahren von Komplementär- und Phytoarzneimitteln (SR 812.212.24)
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level
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 Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
Ziffer	Ziff.

2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Dokumentation für die Einreichung und Zulassung von Phytoarzneimitteln. Es handelt sich bei dieser Wegleitung um eine Anleitung, die sich an die Verwaltungsorgane richtet und somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Diese Wegleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Dritten soll durch die Publikation der Anleitung transparent gemacht werden, welche Anforderungen gemäss Praxis der Swissmedic zu erfüllen sind.

3 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für die Neuzulassung von Phytoarzneimitteln gemäss Art. 4 Abs. 1 Bst. ^aquinquies HMG. Sie gilt somit nicht für Arzneimittelkategorien, die in einer der folgenden Wegleitungen geregelt sind:

- Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4*
- Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff HMV4*
- Wegleitung *Zulassung Tierarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff HMV4*

- Wegleitung *Zulassung Homöopathika Anthroposophika und weitere Komplementärarzneimittel HMV4*
- Wegleitung *Zulassung asiatischer Arzneimittel HMV4*
- Wegleitung *Zulassung Einzeltees, Husten und Halsbonbons, Pastillen im Meldeverfahren HMV4*

Für Zulassungserweiterungen und Änderungsgesuche gelten die Angaben der Wegleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*.

Für Erneuerungen und Verzicht der Zulassung von Präparaten gelten die Angaben gemäss der Wegleitung *Erneuerung und Verzicht der Zulassung Statuswechsel Haupt- und Exportzulassung HMV4*.

4 Rechtsgrundlagen

Das Verfahren für die Zulassung von Phytoarzneimitteln richtet sich insbesondere nach folgenden Rechtsgrundlagen:

Heilmittelgesetz (HMG)

- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 11 Zulassungsgesuch
- Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis} Vereinfachte Zulassungsverfahren
- Art. 14a Abs. 1 Bst. e Zulassungsgesuch im vereinfachten Zulassungsverfahren

Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV)

- Art. 2 Allgemeine Voraussetzungen
- Art. 3 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen
- Art. 4 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen
- Art. 5 Dokumentation über die klinischen Prüfungen
- Art. 6 Besondere Anforderungen bei fixen Arzneimittelkombinationen
- Art. 7 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen (Tierarzneimittel)
- Art. 8 Dokumentation über die Unbedenklichkeit (Tierarzneimittel)
- Art. 9 Zusätzliche Dokumentation über die Unbedenklichkeit und über Rückstände bei Untersuchungen an Nutztieren
- Art. 10 Zulässigkeit pharmakologisch wirksamer Stoffe und Vorschlag der Absetzfristen
- Art. 11 Dokumentation über die vorklinischen und die klinischen Prüfungen (Tierarzneimittel)

Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung (KPAV)

- Art. 5 Grundsatz der vereinfachten Zulassung
- Art. 6 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen
- Art. 7 Nachweis der Heilwirkungen und der Sicherheit
- Art. 9 Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation
- Art. 10 Toxikologische und pharmakologische Dokumentation
- Art. 11 Klinische Dokumentation

5 Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze

5.1 Allgemeine Grundsätze

Swissmedic stützt sich bei der Begutachtung der Gesuchsunterlagen im Rahmen dieser Wegleitung als Ausdruck des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik auf die jeweils gültige Fassung

- der Pharmakopöe,
- relevanter Richtlinien (Guidelines) der International Council of Harmonisation (ICH) bzw. VICH, des europäischen Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), des europäischen Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) sowie des europäischen Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)
- sowie der von der Europäischen Union (EU) publizierten EU-Pflanzenmonografien (*European Union herbal monograph*) und EU-Pflanzenliste (*European Union list entry*).

Vor Einreichung des Gesuchs kann sich die Gesuchstellerin vom Swissmedic wissenschaftlich beraten lassen, um allfällige Fragen zu klären (Scientific Advice Meeting). Eine solche Beratung nimmt jedoch die Begutachtung des Dossiers durch Swissmedic nicht vorweg.

5.1.1 Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial

Bezieht sich eine Gesuchstellerin auf öffentlich zugängliches, wissenschaftliches Erkenntnismaterial, so hat sich dieses auf den beantragten pflanzlichen Wirkstoff und die beantragte Indikation zu beziehen und die für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit ausreichende Detailtiefe aufzuweisen.

Die Beweiskraft des verwendeten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials hängt vor allem ab von Qualität und Umfang des Materials sowie der Konsistenz der abzuleitenden Aussagen.

Die folgenden Qualitätsmerkmale werden für die Begutachtung als richtungsweisend angesehen:

- Die Auswahlkriterien der Literaturzusammenstellung (Suchstrategie, Liste der durchsuchten Datenbanken, Dienstanbieter) sind transparent und nachvollziehbar dargestellt.
- Sowohl vorteilhafte als auch weniger vorteilhafte Ergebnisse werden in die Analyse eingearbeitet und widersprüchliche Erkenntnisse diskutiert.
- Die zitierten Publikationen - in der Regel Volltexte der Originalpublikationen - entsprechen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik und sind überwiegend in von Experten begutachteten Fachzeitschriften (peer-reviewed) veröffentlicht worden.
- Aus den zitierten Studien geht hervor, dass die Durchführung in Übereinstimmung mit GCP/GLP-Anforderungen erfolgte. Die Publikationen weisen einen genügend hohen Detaillierungsgrad auf, um die Ergebnisse mit ausreichender Sicherheit auf das angemeldete Präparat extrapolieren zu können.
- Die Ergebnisse allfälliger epidemiologischer Studien (v.a. solche mit vergleichendem Design) sind als Ergänzung zu Daten aus publizierten, kontrollierten klinischen Studien eingereicht worden. Die Übertragbarkeit der wesentlichen Kenndaten (wie z.B. verwendetes Präparat, beanspruchte Indikation, Dosisstärke, Darreichungsform, Dosierungsempfehlung, Verabreichungsweg) auf das angemeldete Präparat wurde dargelegt.
- Bei Bezug auf EU-Pflanzenmonografien bzw. Assessment Reports auf dem aktuellen Stand des Wissens verzichtet Swissmedic auf die Vorlage der zugrundeliegenden Originalliteratur, behält sich jedoch vor, diese gegebenenfalls nachzufordern.
- Wissenschaftliche Publikationen resp. Literaturdaten werden vollständig, d.h. nicht nur als Abstract, eingereicht und referenziert.

Liegen mehr als 12 Monate zwischen Recherche und Einreichungsdatum des Zulassungsantrages, wird ein Supplement, welches das Hauptdokument aufdatiert, erwartet oder eine Begründung, warum neuere Daten und Erkenntnisse nicht einbezogen wurden.

5.1.2 Während des Gesuchsverlaufs neu eintretende Erkenntnisse

Neue Aspekte zu Wirksamkeit und Sicherheit zum angemeldeten Gesuch sind laufend und unaufgefordert nachzureichen, und die Dokumentation ist entsprechend zu ergänzen. Dabei darf es sich jedoch nicht um eine zeitverzögerte Aufbesserung eines eingereichten Dossiers handeln (im Sinne einer „Rolling Submission“). So dürfen im Qualitätsteil nur Langzeit-Stabilitätsdaten oder Validierungsdaten aus der Produktion nachgereicht werden.

Daten zu klinischen Studien, die vor der Einreichung noch nicht finalisiert wurden, obwohl der Studienabschluss schon absehbar war, werden nicht als Nachreichungen in Sinne von „während des Gesuchsverlaufes neu eintretende Erkenntnisse“ anerkannt. Solche Nachreichungen, die eine Neubeurteilung bedingen, werden in der Regel einen Zeitzuschlag und eine mögliche Verrechnung des erhöhten Mehraufwandes zur Folge haben. (Siehe hierzu auch Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche HMV4*).

5.1.3 Anforderungen an die Deklaration

Die Anforderungen an die Deklaration der Wirkstoffe und pharmazeutischen Hilfsstoffe sind in Anhang 3 der AMZV beschrieben.

Die Deklaration der pflanzlichen Stoffe und pflanzlichen Zubereitungen lehnt sich an die EMA-Richtlinie *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products* (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005) an.

Für pflanzliche Stoffe und pflanzliche Zubereitungen ist insbesondere Folgendes zu berücksichtigen:

- Es ist der botanische Name der Stammpflanze sowie der verwendete Pflanzenteil anzugeben.
- Pflanzliche Stoffe und pflanzliche Zubereitungen, welche in der Pharmakopöe (Ph. Eur. oder Ph. Helv.) monografiert sind, müssen entsprechend der Monografie bezeichnet werden.
- Für pflanzliche Extrakte gelten die Deklarationsvorgaben der Ph. Eur.-Monografie „Plantarum medicinalium extracta“; es sind grundsätzlich die Menge an nativem Extrakt sowie das native Droge-Extrakt-Verhältnis anzugeben.
- Die Mengenangaben sind in mg pro Dosierungseinheit oder in mg pro ml resp. mg pro g zu deklarieren.
- Bei alkoholhaltigen Arzneimitteln zur oralen Anwendung ist der Alkoholgehalt im Fertigpräparat in Volumen-Prozenten aufzuführen.
- Die Angaben in der Arzneimittelinformation sollen der Deklaration im Formular *Volldeklaration HMV4* und der Richtlinie *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products* entsprechen.

Die lateinische Wirkstoffbezeichnung soll der Bezeichnung des pflanzlichen Stoffs oder der pflanzlichen Zubereitung in der Pharmakopöe entsprechen.

In den Amtssprachen sollen die pflanzlichen Wirkstoffe wie folgt bezeichnet werden:

Zubereitung	Pflanzenteil	lateinische Bezeichnung der Stammpflanze und des Pflanzenteils (in Klammer, Stammpflanze in kursiver Schrift)	Bei Extrakten: Natives Droge-Extrakt-Verhältnis, Auszugsmittel
Pulver aus / pulverisierte	Baldrianwurzel	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	
Trockenextrakt aus	Baldrianwurzel	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	Droge-Extrakt-Verhältnis: 3 - 6 :1 Auszugsmittel Ethanol 70 % V/V
Tinktur aus	Baldrianwurzel	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	Droge-Extrakt-Verhältnis: 1: 4.0 - 4.5 Auszugsmittel Ethanol 70 % V/V

- Für die Angabe in der Arzneimittel-Zusammensetzung auf den Packmitteln kann bei Platzmangel die lateinische Kurzform verwendet werden. Diese soll der Pharmakopöe-Bezeichnung der pflanzlichen Zubereitung, resp. des pflanzlichen Stoffes entsprechen:

Pharmakopöe-Monografie	Mögliche Kurzform	Bei Extrakten: Natives Droge-Extrakt-Verhältnis in Klammer
Valerianae radix (Ph. Eur.)	Valerianae radice pulvis	
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (Ph. Eur.)	Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum	(3 - 6 :1)
Valerianae tinctura (Ph. Eur.)	Valerianae tinctura	(1: 4.0 - 4.5)

- Die Angabe des Wirkstoffs unterhalb der Arzneimittelbezeichnung ist bei Phytoarzneimitteln fakultativ, wird jedoch empfohlen. Wird der Wirkstoff angegeben, soll die Angabe in den Amtssprachen erfolgen und der Pharmakopöe-Bezeichnung der pflanzlichen Zubereitung, resp. des pflanzlichen Stoffes entsprechen. Bei Extrakten ist die Art des Extrakts (trocken, flüssig) und das Auszugsmittel nicht zu nennen (Kurzform):

Pharmakopöe-Monografie	Kurzform, in zwei Amtssprachen
Valerianae radix (Ph. Eur.)	Baldrianwurzelpulver
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (Ph. Eur.)	Baldrianextrakt
Valerianae tinctura (Ph. Eur.)	Baldriantinktur

Beispiele:

Kapsel mit 300 mg Pulver aus Baldrianwurzel

- Formular *Volldeklaration HMV4*:
Valerianae radice pulvis 300 mg
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
- Arzneimittelinformation:
Eine Kapsel enthält 300 mg pulverisierte Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix).
- Auf den Packungselementen ist für die Angabe in der Zusammensetzung folgende Kurzform möglich:
300 mg Valerianae radice pulvis
- Kurzform für die Angabe des Wirkstoffs unterhalb der Arzneimittelbezeichnung:
Baldrianwurzelpulver

Tablette mit 160 mg Trockenextrakt, nativ aus Baldrianwurzel

- Formular *Volldeklaration HMV4*:
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum 160 mg
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
DEV: 3 - 6 :1
Auszugsmittel Ethanol 70 % V/V
- Arzneimittelinformation:
Eine Tablette enthält 160 mg Trockenextrakt aus Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), Droge-Extrakt-Verhältnis 3 - 6 :1, Auszugsmittel Ethanol 70% V/V
- Auf den Packungselementen ist für die Angabe in der Zusammensetzung folgende Kurzform möglich:
160 mg Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (3 - 6 :1)

- Kurzform für die Angabe des Wirkstoffs unterhalb der Arzneimittelbezeichnung:
Baldrianextrakt

Baldriantinktur

- Formular *Volldeklaration HMV4*:
Valerianae tinctura 1 ml
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
DEV: 1: 4.0 - 4.5
Auszugsmittel Ethanol 70 % V/V
- Arzneimittelinformation:
1 ml Lösung enthält 1 ml Tinktur aus Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), DEV 1:
4.0 - 4.5, Auszugsmittel Ethanol 70 % V/V.
- Auf den Packungselementen ist für die Angabe in der Zusammensetzung folgende Kurzform
möglich:
1 ml Valerianae tinctura (1: 4.0 - 4.5)
- Kurzform für die Angabe des Wirkstoffs unterhalb der Arzneimittelbezeichnung:
Baldriantinktur

5.1.4 Anforderungen an die Arzneimittelinformation

Die Anforderungen an die Arzneimittelinformation sind in der Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4* und in der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4* bzw. in der Wegleitung *Arzneimittelinformation Tierarzneimittel HMV4* beschrieben.

5.1.5 Anforderungen an die Packmittel

Die Anforderungen an die Packmittel sind in der Wegleitung *Packmittel für Humanarzneimittel HMV4* bzw. in der Wegleitung *Packmittel Tierarzneimittel HMV4* beschrieben.

5.1.6 Anforderungen nach erfolgter Zulassung

Mit der Zulassungsverfügung eines pflanzlichen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff wird die ZulassungsinhaberIn zur Einreichung von periodischen Safety-Updates (PSURs) verpflichtet. Während vier Jahren nach der Zulassungsverfügung hat die ZulassungsinhaberIn periodisch und unaufgefordert Bericht über die Sicherheit und das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels einzureichen (Art. 59 VAM).

Für pflanzliche Arzneimittel mit neuem Wirkstoff, die aufgrund einer traditionellen Verwendung oder eines Well Established Use vereinfacht zugelassen werden, sowie für bekannte Wirkstoffe besteht grundsätzlich keine PSUR-Pflicht. Gemäss Artikel 16 Abs. 1 HMG kann Swissmedic im Einzelfall eine PSUR-Pflicht verfügen.

5.1.7 Anforderungen an die Dokumentation:

a) Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation

Es ist eine vollständige Dokumentation Qualität gemäss Art. 3 AMZV bzw. gemäss Art. 7 AMZV (für Tierarzneimittel) einzureichen.

b) Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen

Die Pharmakologie und Toxikologie eines Phytoarzneimittels sind gemäss Art. 4 AMZV bzw. gemäss Art. 8 und 9 AMZV (für Tierarzneimittel) vollständig zu belegen. Für toxikologisch ausreichend bekannte pflanzliche Wirk- und Hilfsstoffe kann auf bibliografische Daten Bezug genommen werden.

Bei Arzneimitteln für Nutztiere ist darüber hinaus zu belegen, dass sie ausschliesslich Wirkstoffe enthalten, die in der Lebensmittelgesetzgebung als zulässige pharmakologisch wirksame Stoffe aufgeführt sind. Nötigenfalls sind Absetzfristen vorzuschlagen und entsprechend zu belegen (Art. 10 AMZV).

c) Dokumentation über die klinischen Prüfungen

Sind in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur ausreichend Belege über die klinischen Prüfungen vorhanden und lassen sich die Ergebnisse auf das beantragte Präparat übertragen, kann eine bibliografische Dokumentation eingereicht werden.

Andernfalls sind die Anforderungen gemäss Art. 5 AMZV bzw. gemäss Art. 11 AMZV (für Tierarzneimittel) zu erfüllen.

5.2 Zulassungsgesuche für fixe Arzneimittelkombinationen

Die Anforderungen und die erforderlichen Unterlagen für fixe Arzneimittelkombination sind in Art. 6 AMZV und in Art. 14a VAZV beschrieben. Die Sinnhaftigkeit der beantragten Kombination ist darzulegen und die Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den Einzelkomponenten ist zu belegen.

Die Anforderungen an fixe Arzneimittelkombination sind im Kapitel „Fixe Arzneimittelkombinationen“ sowie im Anh. unter „Anforderungen an ein Gesuch für eine neue fixe Arzneimittelkombination“ beschrieben.

Teemischungen sollen nicht mehr als 5 Wirkstoffe enthalten. Zusätzlich können pflanzliche Stoffe mit optischer und geschmacksverbessernder Relevanz beigefügt werden. Der Anteil dieser Schmuck- und Geschmacksdrogen soll insgesamt nicht mehr als 30 % der Teemischung betragen.

5.3 Fristen

Die Fristen richten sich nach Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche HMV4*.

5.4 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5).

6 Ordentliches Zulassungsverfahren

6.1 Allgemeine Grundsätze

Das Zulassungsgesuch für ein Phytoarzneimittel mit neuem Wirkstoff, für welches eine Zulassung nach Art. 11 HMG beantragt wird, muss eine umfassende und vollständige Dokumentation zur Qualität, Präklinik und Klinik gemäss Art. 2, 3, 4 und 5 AMZV bzw. gemäss Art. 2, 7, 8, 9, 10 und 11 AMZV (Tierarzneimittel) beinhalten. In dieser Dokumentation ist nachzuweisen, dass das Arzneimittel in der beantragten Indikation gemäss dem geltenden Recht und den anerkannten wissenschaftlichen Normen wirksam und sicher ist sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

6.1.1 Anforderungen bezüglich der Untersuchung des Arzneimittels in speziellen Altersgruppen

Pädiatrisches Prüfkonzept

Swissmedic anerkennt die ICH Richtlinie *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11*, die beschreibt, wann und in welcher Situation pädiatrische Daten eingereicht werden sollten.

Mit Gesuch um Zulassung eines Phytoarzneimittels mit neuem Wirkstoff, für welchen ein Unterlagenschutz beantragt wird, muss ein pädiatrisches Prüfkonzept nach Art. 54a HMG eingereicht werden. Angaben hierzu siehe Wegleitung *Pädiatrisches Prüfkonzept HMV4*.

Daten von älteren Patienten

Bezüglich der erforderlichen Daten geriatrischer Patienten bzw. der Übertragbarkeit der in den klinischen Studien gewonnenen Daten auf die geriatrische Population wird auf die Vorgaben der aktuellen Version der ICH Richtlinie *Studies in Support of Special Populations Geriatrics E7*, die Swissmedic anerkannt hat, verwiesen.

6.1.2 Unterlagenschutz

Die von der Erstanmelderin im Rahmen des ordentlichen Zulassungsverfahrens eingereichten Unterlagen, insbesondere die pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfdaten, sind vor Verwendung durch Dritte geschützt. Siehe Wegleitung *Unterlagenschutz HMV4*.

6.2 Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen und die formalen Anforderungen an Modul 1 sowie an den Begleitbrief sind in der Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4* und im zugehörigen Verzeichnis Tabelle *Einzureichende Unterlagen HMV4* festgehalten. Obligatorischer Bestandteil ist das Modul 1.4 mit den Informationen über die Experten.

6.2.1 Environmental Risk Assessment (ERA, Modul 1.6)

Mit Gesuch um Zulassung eines Phytoarzneimittels mit einem neuem Wirkstoff ist ein *Environmental Risk Assessment (ERA)* oder eine entsprechende Begründung, warum im konkreten Fall darauf verzichtet werden kann, vorzulegen.

6.3 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)

6.3.1 Quality Overall Summary (Modul 2.3)

Eine Zusammenfassung und kritische Beurteilung aller wesentlichen Daten aus Modul 3 ist als Quality Summary vorzulegen. Für Tierarzneimittel ist die *Detailed And Critical Summary (DACs)* zur Qualität unter Part 1c einzureichen.

6.3.2 Nonclinical Overview (Modul 2.4)

Ein Nonclinical Overview (Modul 2.4) ist vorzulegen. Dieses Dokument beinhaltet eine Zusammenfassung der experimentellen und bibliografischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik (zu wirksamkeitsbestimmenden und wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffen, wenn möglich) und Toxikologie nach ICH M4S sowie eine Risikoabschätzung hinsichtlich möglicher Auswirkungen des Phytoarzneimittels auf die Sicherheit der Patientinnen und Patienten.

Folgende Punkte sollen enthalten sein:

- Tabellarische Übersicht der Sicherheitsabstände zwischen sicherheitsrelevanten tierexperimentellen Studien (Basis NO(A)EL) und der therapeutischen Exposition in der Klinik;
- Angaben zum GLP-Status der präklinischen Studien;
- Beurteilung der Sicherheitsrelevanz neuer Hilfsstoffe mit Vorlage von experimentellen Studien, sofern erforderlich.

Für topische Formen sind experimentelle Studien zur lokalen Verträglichkeit des Präparates (z.B. Augen- und Hautreizstudien, Abklärung des sensibilisierenden und phototoxischen Potenzials) sowie zu potentiellen Risiken bei einer möglichen systemischen Exposition des Wirkstoffes vorzulegen.

Für Tierarzneimittel sind die *Detailed And Critical Summaries (DACs)* zu Sicherheit und Rückständen unter Part 1c einzureichen.

6.3.3 Clinical Overview (Modul 2.5)

Der *Clinical Overview* soll eine Zusammenfassung der wesentlichen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit umfassen, die eine Beurteilung des Präparates erlauben. Das wissenschaftliche und medizinische Umfeld, die Wirksamkeit und Sicherheit sowie das Nutzen/Risiko-Verhältnis und der medizinische Stellenwert in den beantragten Indikationen und im betroffenen Patientenkollektiv sind dabei ausführlich und kritisch zu bewerten. Die Verwendung synoptischer Tabellen und grafischer Darstellungen zur Illustration der essentiellen Daten ist dabei erwünscht.

Die Methodik der verwendeten Untersuchungen sowie deren Ergebnisse sind kritisch zu würdigen und mit Ergebnissen aus der Literatur auf dem aktuellen Stand des Wissens zu vergleichen.

Es muss eine vollständige klinische Dokumentation auf dem aktuellen Stand des Wissens (nicht älter als 5 Jahre) mit allen Modulen vorgelegt werden (Modul 1, 2.5, 2.7, 5) und ein Clinical Expert mit ausreichender Qualifikation benannt werden.

Die klinische Dokumentation soll folgendes enthalten:

- Nachweise der Wirksamkeit des Präparates bei der angemeldeten Indikation durch mindestens eine kontrollierte klinische Studie von guter Qualität. Diese kann durch einen Study Report dokumentiert sein oder in einer wissenschaftlichen peer-reviewten Zeitschrift publiziert worden sein.
- Es soll eine klare Beschreibung des in der Studie / in den Studien verwendeten Präparates / Wirkstoffs einschliesslich des DEV und der Hilfsstoffe, der Dosisstärke, der Dosierungsempfehlung erfolgen. Die Studienpopulation muss übereinstimmen mit der, für die die Anwendung vorgesehen ist.
- In der Studie / den Studien muss eine ausreichende Patientenzahl für eine ausreichende statistische Aussagekraft eingeschlossen worden sein. Der Primäre Studienendpunkt muss mit der angemeldeten Indikation übereinstimmen. Die klinische Relevanz des Endpunkte sowie der erreichten Effektstärke muss anhand von Literatur oder Guidelines der Fachgesellschaften dokumentiert sein und ausreichend diskutiert werden.
- Bei mehreren Studien (evtl. zusammengefasst durch eine Metaanalyse) muss Kohärenz der wissenschaftlichen Aussagen bestehen, es dürfen keine gegensätzlichen Ergebnisse dokumentiert sein.
- Die klinische Dokumentation schliesst den Nachweis einer systematischen Literaturrecherche mit geeigneten Suchbegriffen ein, die sich insbesondere auf die Sicherheit und Risiken, einschliesslich der Langzeitanwendung, beziehen. Ältere Daten müssen bezüglich ihrer wissenschaftlichen Glaubwürdigkeit überprüft werden.
- Einen ausreichenden level of evidence können Metaanalysen, systematische Reviews, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien erzeugen, soweit sie keine methodischen Mängel aufweisen.
- Beobachtungsstudien (Anwendungsbeobachtungen) und wissenschaftlich ausgewertete Fallberichte (Kasuistiken) können für die Beurteilung der Sicherheit herangezogen werden. Sie sind als nicht-konfirmatorische Studien nicht geeignet für den Beleg der Wirksamkeit.

Für Tierarzneimittel ist die *Detailed And Critical Summary (DACS)* zur Wirksamkeit unter Part 1c einzureichen.

6.3.4 Nonclinical Summary (Modul 2.6)

Nonclinical Summary Written and Tabulated Summaries (Modul 2.6) sind gemäss ICH M4S vorzulegen.

6.3.5 Clinical Summary (Modul 2.7)

Ein Clinical Summary (Modul 2.7) ist vorzulegen.

6.4 Quality (Modul 3)

6.4.1 Allgemeines

Die analytische, chemische und pharmazeutische Qualität eines Phytoarzneimittels ist gemäss Art. 3 AMZV bzw. gemäss Art. 7 AMZV (Tierarzneimittel) zu dokumentieren. Die Richtlinien zur Qualität der ICH (bzw. VICH) und EMA sind zu berücksichtigen (siehe Anhang unter „Qualitätsrichtlinien“).

Die Dokumentation analytischer, chemischer und pharmazeutischer Daten wird in der ICH-Richtlinie *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality* beschrieben, die speziellen Anforderungen an die Dokumentation der Qualität eines Phytoarzneimittels in der EMA-Richtlinie

Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/71049/2007.

Die Vorgaben der Pharmakopöe sind für Ausgangsstoffe, Wirkstoffe, Zwischenprodukte, Hilfsstoffe und das Fertigprodukt zu erfüllen. Werden abweichende Methoden verwendet, so ist deren Äquivalenz zu den Methoden der Pharmakopöe zu belegen.

Hinsichtlich der Dokumentation zur Qualität gelten für alle Phytoarzneimittel dieselben Anforderungen; beispielsweise ist auch bei einer vereinfachten Zulassung mit Bezug auf eine Monographie oder bei der Zulassung von traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln eine vollständige Qualitätsdokumentation vorzulegen.

Die nachstehenden Hinweise zu den Anforderungen an die Qualitätsdokumentation sind nicht abschliessend, sondern erläutern ausgewählte Aspekte.

6.4.2 Dokumentation der Qualität des Wirkstoffs (Modul 3.2.S)

Drug Master File

Bei Einbezug eines Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF) muss in den Kapiteln, deren Inhalt der Antragstellerin nicht zugänglich ist, auf den Restricted Part des DMF / ASMF des jeweiligen Wirkstoffherstellers verwiesen werden.

Für weitere Vorgaben zur Verwendung eines DMF / ASMF wird auf die Angaben im Swissmedic Journal 01/2006, S. 46-49 sowie auf die EMA-*Guideline on Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02)* verwiesen.

Ausgangsstoff

Die Vorgaben der allgemeinen Ph. Eur.-Monografie *Herbal Drugs / Plantae medicinales* müssen berücksichtigt werden. Sofern für einen Ausgangsstoff eine spezifische Monografie in der Pharmakopöe existiert, müssen die entsprechenden Vorgaben dieser Monografie erfüllt werden. Die Stammpflanze / Die Stammpflanzen müssen benannt werden. Die geografische Herkunft, die Gewinnung und die Verarbeitung des Ausgangsstoffs müssen dokumentiert werden.

Herstellung des Wirkstoffs

Die Herstellung des Wirkstoffs muss sowohl narrativ als auch schematisch beschrieben werden. Die durchgeführten Inprozess-Kontrollen müssen dokumentiert werden (Spezifikationen, Analysenmethoden und Prüffrequenzen, möglichst tabellarisch). Die Standardchargengrösse oder eine Ansatzgrösse müssen definiert werden.

Der Herstellprozess muss validiert sein, der entsprechende Validierungsbericht muss vorliegen. Soll auf eine Validierung verzichtet werden, muss mittels einer Risikobewertung der einzelnen Herstellungsschritte der Verzicht auf eine Validierung begründet werden.

Charakterisierung der Kontaminanten

Die Methoden für die Prüfungen der Kontaminanten müssen an der stoffspezifischen Matrix validiert werden.

Kontrolle des Wirkstoffs

Die Vorgaben der jeweils relevanten allgemeinen Monografien der Pharmakopöe müssen berücksichtigt werden. Die Wirkstoffspezifikation und eine Beschreibung der verwendeten Analysenmethoden sowie die Unterlagen zur Validierung der Analysenmethoden müssen vorliegen.

Analysenzertifikate von mindestens zwei zeitnah hergestellten Wirkstoff-Chargen einschliesslich der farbigen Abbildungen der dünnstichtchromatografischen Fingerprints und/oder der GC/HPLC-Fingerprints müssen in die Qualitätsdokumentation eingebunden sein.

Referenzstandards für den Wirkstoff

Referenzsubstanzen, die im Rahmen der Wirkstoffprüfung verwendet werden, müssen dokumentiert werden.

Für die Referenzsubstanzen, die für Gehaltsbestimmungen verwendet werden, müssen die vollständigen Unterlagen zu den eingesetzten Primärstandards vorgelegt werden.

Behälter für den Wirkstoff

Die Unterlagen zum Primärbehälter umfassen zumindest die Spezifikationen und Konstruktionszeichnungen sowie Unterlagen zu den verwendeten Materialien und zu deren Eignung. Die erforderlichen Konformitätserklärungen müssen beigelegt werden. Insbesondere für flüssige und halbfeste Wirkstoffe müssen potentielle Wechselwirkungen mit den Behältermaterialien diskutiert werden.

Stabilitätsunterlagen für den Wirkstoff

Es müssen Daten zur Wirkstoffstabilität vorgelegt werden. Die beantragte retest period muss begründet werden. Die relevanten Richtlinien der ICH (bzw. VICH) sowie der EMA müssen berücksichtigt werden.

6.4.3 Dokumentation der Qualität des Fertigproduktes (Modul 3.2.P)

Herstellung des Fertigproduktes

Die Herstellung des Fertigproduktes muss sowohl narrativ als auch schematisch beschrieben werden. Die durchgeführten Inprozess-Kontrollen müssen dokumentiert werden (Spezifikationen, Analysenmethoden und Prüffrequenzen, möglichst tabellarisch). Eine Standardchargengrösse und / oder der Chargengrössenbereich müssen definiert werden.

Der Herstellprozess muss validiert sein, der entsprechende Validierungsbericht muss vorliegen. Die Validierung muss gemäss der *Guideline on process validation for finished products, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012* erfolgen.

Soll auf eine Validierung verzichtet werden, so muss der Verzicht unter Berücksichtigung der Darreichungsform begründet werden: Es muss eine Risikobewertung der einzelnen Herstellschritte erfolgen, mittels welcher gezeigt wird, dass keine Notwendigkeit für eine Herstellvalidierung besteht.

Hilfsstoffe

Hilfsstoffe müssen mit Spezifikationen und Analysemethoden dokumentiert werden. Bei Hilfsstoffen, für welche eine Monografie in der Pharmakopöe existiert, müssen die Vorgaben erfüllt sein; ein Verweis auf die Monografie ist ausreichend. Bei Hilfsstoffen ohne Pharmakopöe-Monografie muss ein exemplarisches Analysenzertifikat vorgelegt werden.

Kontrolle des Fertigproduktes

Die Spezifikationen und Analysemethoden sowie die Unterlagen zur Methodvalidierung müssen vorliegen. Bei der Erstellung der Spezifikationen müssen die Vorgaben der jeweiligen Ph. Eur.-Monografie für die Darreichungsform berücksichtigt werden.

Die Anforderungen an die mikrobiologische Qualität müssen bei oralen Darreichungsformen den Vorgaben in der Ph. Eur.-Monografie 5.1.8 entsprechen. Andernfalls sind die Vorgaben des Ph. Eur.-Kapitels 5.1.4 massgebend.

Analysenzertifikate von mindestens drei zeitnah hergestellten Produktionschargen (mindestens zwei Chargen zum Zeitpunkt der Einreichung) einschliesslich der farbigen Abbildungen der dünn-schichtchromatografischen Fingerprints und/oder der GC/HPLC-Fingerprints sind Bestandteil der Qualitätsdokumentation.

Referenzstandards für das Fertigprodukt

Für Referenzsubstanzen, die im Rahmen der Prüfung des Fertigproduktes verwendet werden, gelten die analogen Anforderungen wie für die Referenzsubstanzen für die Wirkstoffprüfung (vgl. „Referenzstandards für den Wirkstoff“).

Behälter für das Fertigprodukt

Für Behälter, die für das Fertigprodukt verwendet werden, gelten die analogen Anforderungen wie für

den Wirkstoffbehälter (vgl. **Behälter für den Wirkstoff**).

Stabilitätsunterlagen für das Fertigprodukt

Die Stabilität des Fertigproduktes muss entsprechend den Richtlinien der ICH (bzw. VICH) und EMA untersucht und die beantragte Haltbarkeitsfrist begründet werden.

Die Prüfergebnisse müssen übersichtlich in tabellarischer Form dokumentiert werden. Zu den Stabilitätschargen müssen das Herstellungsdatum, die Chargengrösse und der zugehörige Primärbehälter genannt werden. Die farbigen Abbildungen der zu den einzelnen Prüfungszeitpunkten gehörigen dünn-schichtchromatografischen Fingerprints und/oder der GC/HPLC-Fingerprints müssen in die Qualitätsdokumentation eingebunden werden.

Die eingereichten Daten müssen diskutiert werden: Out of specification-Ergebnisse sowie Tendenzen und signifikante Änderungen im Verlauf der Lagerung.

Gegebenenfalls muss die Haltbarkeit nach Anbruch überprüft werden. Eine entsprechend begründete Aufbrauchfrist muss beantragt werden.

6.4.4 Adventitious Agents Safety Evaluation (Modul 3.2.A.2)

Falls zutreffend, sind alle Unterlagen zur Virussicherheit und zur TSE Risikoabschätzung zusammen mit den dazugehörigen Zertifikaten in Modul 3.2.A.2 vorzulegen.

6.5 Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4)

Die Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen eines Arzneimittels mit einem neuen pflanzlichen Wirkstoff ist gemäss Art. 4 AMZV bzw. gemäss Art. 8 bis 10 AMZV (Tierarzneimittel) zusammenzustellen und muss dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Betreffend die Präsentation gilt ICH M4S. Bei der Durchführung der Studien sind die relevanten Leitlinien der ICH (bzw. VICH) sowie weitere im Anhang aufgeführter Richtlinien zu berücksichtigen. Sicherheitsrelevante Studien sind GLP konform durchzuführen.

Weitere Angaben zur Dokumentation nach Gesuchstyp sind im Anh. unter „Zusammenfassung der Anforderungen an die Module 2 bis 5“ beschrieben.

6.6 Klinische Dokumentation (Modul 5)

Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen eines Arzneimittels mit einem neuen pflanzlichen Wirkstoff ist gemäss Art. 5 AMZV bzw. gemäss Art. 11 AMZV (Tierarzneimittel) zusammenzustellen. Die Präsentation klinischer Daten wird durch die ICH-Guideline *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports)* beschrieben.

Die Studienberichte der für den Antrag durchgeführten (eigenen) klinischen Studien sollten gemäss ICH *E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports* verfasst sein.

Die Studien müssen entsprechend der GCP-Richtlinien durchgeführt sein. Darüber hinaus sind weitere Richtlinien der ICH (bzw. VICH) sowie die im Anhang aufgeführten Richtlinien zu berücksichtigen.

Publizierte Arbeiten (Sonderdrucke) sind in der Regel getrennt beizulegen, mit entsprechenden Hinweisen in der Zusammenfassung und in der Originaldokumentation. Weitere Angaben zur Dokumentation nach Gesuchstyp sind im Anhang unter „Zusammenfassung der Anforderungen an die Module 2 bis 5“ beschrieben.

7 Vereinfachtes Zulassungsverfahren

7.1 Allgemeine Grundsätze

Für Phytoarzneimittel im vereinfachten Zulassungsverfahren nach Art. 14 c^{bis} HMG können die Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und der klinischen Prüfungen, einschliesslich sämtlicher Ergebnisse aus Prüfungen in besonderen Bevölkerungsgruppen, durch einen bibliografischen Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit ersetzt werden. Bedingung dafür ist, dass alle Aspekte der Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffes anhand von aussagekräftigem, wissenschaftlichem Erkenntnismaterial (siehe Kapitel „Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“) belegt werden können.

Pädiatrisches Prüfkonzept

Auf ein pädiatrisches Prüfkonzept gemäss Art. 54a HMG kann verzichtet werden.

Pharmacovigilance-Plan

Auf einen Pharmacovigilance-Plan gemäss Art. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 5 HMG kann verzichtet werden.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Auf ein Environmental Risk Assessment (ERA) kann verzichtet werden.

7.1.1 Zulassungsgesuche für Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Eine Zulassung für ein Phytoarzneimittel, welches mit einem bereits zugelassenen Arzneimittel vergleichbar ist, kann wie folgt beantragt werden:

- Es ist eine vollständige Dokumentation zur Qualität einzureichen.
- Es ist eine vollständige Dokumentation zur Toxikologie und Pharmakologie gemäss den Anforderungen von Art. 10 und Anh. 1 Ziff. 3 KPAV einzureichen.
- Es ist eine vollständige klinische Dokumentation einzureichen einschliesslich des Nachweises, dass das Phytoarzneimittel mit einem zugelassenen Arzneimittel therapeutisch oder pharmazeutisch äquivalent ist (siehe Kapitel „Nachweis der Vergleichbarkeit“).
- Für die bekannten Aspekte kann auf das zugelassene Vergleichspräparat abgestützt werden.
- Für neue, in der Schweiz bisher nicht zugelassene Aspekte ist ein bibliografischer Nachweis (siehe Kapitel „Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“) oder ein Nachweis gemäss Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ zu erbringen.

7.1.2 Zulassungsgesuche für Phytoarzneimittel mit Well Established Use

Eine Zulassung für ein Phytoarzneimittel mit Well Established Use, kann wie folgt beantragt werden:

- Es ist eine vollständige Dokumentation zur Qualität einzureichen.
- Es ist eine vollständige Dokumentation zur Toxikologie und Pharmakologie gemäss den Anforderungen von Art. 10 und Anh. 1 Ziff. 3 KPAV einzureichen.
- Es ist eine vollständige klinische Dokumentation einzureichen einschliesslich des Nachweises, dass das Phytoarzneimittel seit mindestens 10 Jahren in mindestens einem EU- / EFTA- Land medizinisch verwendet wird.
- Es nachzuweisen, dass Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs in der wissenschaftlichen Literatur (siehe Kapitel „Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“) gut dokumentiert und allgemein anerkannt sind oder es ist ein Nachweis gemäss Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ zu erbringen.

7.1.3 Zulassungsgesuche für Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung

Eine Zulassung für ein Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung, kann wie folgt beantragt werden:

- Es ist eine vollständige Dokumentation zur Qualität einzureichen.
- Es ist eine vollständige Dokumentation zur Toxikologie und Pharmakologie gemäss den Anforderungen von Art. 10 und Anh. 1 Ziff. 3 KPAV einzureichen.

- Es ist eine vollständige klinische Dokumentation einzureichen, einschliesslich des Nachweises, dass das Phytoarzneimittel oder ein mit diesem vergleichbares Arzneimittel (Vergleichspräparat) seit mindestens 30 Jahren medizinisch verwendet wird, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land. Wird auf ein Vergleichspräparat abgestützt, ist der Nachweis zu erbringen, dass dieses mit dem angemeldeten Phytoarzneimittel therapeutisch oder pharmazeutisch äquivalent ist (siehe Kapitel „Nachweis der Vergleichbarkeit“).
- Es ist nachzuweisen, dass die Sicherheit des Phytoarzneimittels ausreichend belegt und die Wirksamkeit plausibel nachvollziehbar ist oder es ist ein Nachweis gemäss Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ zu erbringen.

7.1.4 Nachweis der Vergleichbarkeit

Wird die Zulassung eines Phytoarzneimittels mit bekanntem Wirkstoff oder eines Phytoarzneimittels mit traditioneller Verwendung, gestützt auf ein Vergleichspräparat beantragt, ist die Vergleichbarkeit des angemeldeten Arzneimittels mit dem bereits zugelassenen Arzneimittel, resp. dem Vergleichspräparat aufzuzeigen. Die Vergleichbarkeit kann über den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz mit (vergleichenden) klinischen Studien oder über den Nachweis der pharmazeutischen Äquivalenz belegt werden.

Die pharmazeutische Äquivalenz zweier pflanzlicher Arzneimittel gilt als theoretisch belegt, wenn nachfolgende Bedingungen erfüllt sind:

- a) gleicher pflanzlicher Stoff in vergleichbarer Qualität;
- b) vergleichbare Schwankungsbreite des nativen Droge-Extrakt-Verhältnisses;
- c) vergleichbares Auszugsmittel;
- d) vergleichbares Herstellungsverfahren;
- e) bei standardisierten Extrakten: ein identischer Gehalt der Inhaltsstoffe mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit;
- f) bei quantifizierten Extrakten: ein identischer Gehaltsbereich der aktiven Leitsubstanzen;
- g) vergleichbare Dosierung;
- h) gleiche Indikation, gleiche Applikationsart und
- i) vergleichbare galenische Formulierungen.

Bestehen Unterschiede zwischen dem zur Zulassung angemeldeten Arzneimittel und dem bereits zugelassenen Arzneimittel bzw. dem Vergleichspräparat, sind diese aufzuzeigen und zu diskutieren. Welche der genannten Bedingungen für den Beleg der pharmazeutischen Äquivalenz erfüllt sein müssen, und welche Schwankungsbreiten akzeptiert werden können, ist abhängig vom jeweiligen Arzneimittel.

7.1.5 Fixe Arzneimittelkombinationen

Für die Zulassung einer fixen Arzneimittelkombination sind zusätzlich zu den für Einzelwirkstoffarzneimittel geltenden Bestimmungen die Anforderungen gemäss Art. 6 AMZV zu erfüllen. Ausführlichere Hinweise zum Stand der Wissenschaft zu notwendigen Unterlagen zur Erlangung der Zulassung für Kombinationspräparate können den WHO Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, (WHO Technical report series, No. 929, 2005: Annex 5), bei Bedarf den in diesem Dokument zitierten weiteren Richtlinien sowie für den Bereich Präklinik insbesondere der ICH-Richtlinie M3 entnommen werden.

Bei fixen Wirkstoffkombinationen unter Bezug auf eine traditionelle Verwendung muss die traditionelle Verwendung der Kombination und nicht nur die Verwendung der einzelnen Wirkstoffe belegt werden. Falls aus einer traditionell verwendeten Wirkstoffkombination (zum Beispiel aus Sicherheitsgründen) einzelne Wirkstoffe entfernt werden, muss nachgewiesen werden, dass die Plausibilität der Wirksamkeit bei der Indikation weiterhin besteht, oder aber es muss die Indikation eingeengt werden.

7.1.6 Unterlagenschutz

Für Zulassungen nach dem vereinfachten Zulassungsverfahren wird kein Unterlagenschutz gewährt. Weiterführende Informationen zum Unterlagenschutz finden sich in der Wegleitung *Unterlagenschutz HMV4*.

7.2 Administrative Unterlagen (Modul 1)

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

7.3 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)

7.3.1 Quality Overall Summary (Modul 2.3)

Eine Zusammenfassung und kritische Beurteilung aller wesentlichen Daten aus Modul 3 ist als Quality Summary vorzulegen. Für Tierarzneimittel ist die Detailed And Critical Summary (DACs) zur Qualität unter Part 1c einzureichen.

7.3.2 Nonclinical Overview (Modul 2.4)

In Modul 2.4 ist als Nonclinical Overview eine Zusammenfassung der nicht-klinischen experimentellen und bibliografischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie, sowie eine Risikoabschätzung vorzulegen. Art und Umfang der erforderlichen Unterlagen richten sich insbesondere nach der Zusammensetzung des Arzneimittels, der therapeutischen Anwendung und Breite, der Applikationsart und der Behandlungsdauer.

In Anh. 1 Ziff. 3.2 KPAV sind jene Wirk- und Hilfsstoffe, die als toxikologisch ausreichend bekannt gelten, definiert. Für diese Stoffe wie auch für Phytoarzneimittel mit Well Established Use oder mit traditioneller Anwendung kann auf bibliografische Daten unter Berücksichtigung von Kapitel „Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ Bezug genommen werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Übertragbarkeit der bibliographischen Daten auf die pflanzliche Zubereitung bzw. den pflanzlichen Stoff des zur Zulassung angemeldeten Arzneimittels belegt werden kann (z. B. durch Diskussion bzw. Beleg der pharmazeutischen Äquivalenz mit Referenzarzneimitteln, welche in der Monographie zitiert werden).

Generell können diese Phytoarzneimittel aufgrund ihrer langjährigen medizinischen Nutzung ein ausreichend charakterisiertes Sicherheitsprofil aufweisen. Aspekte der Mutagenität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität können klinisch aber nicht adäquat erfasst werden und sind daher präklinisch zu diskutieren. Auch pharmakokinetische Substanzinteraktionen sind zu thematisieren.

Für Tierarzneimittel sind die Detailed And Critical Summaries (DACs) zu Sicherheit und Rückständen unter Part 1c einzureichen.

7.3.3 Clinical Overview (Modul 2.5)

Im Clinical Overview ist eine Zusammenfassung aller Daten aus Modul 5 vorzulegen. Für Tierarzneimittel ist die Detailed And Critical Summaries (DACs) zur Wirksamkeit unter Part 1c einzureichen.

Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff:

Bezieht sich der Zulassungsantrag auf ein aktuell zugelassenes Arzneimittel, ist im Clinical Overview eine Zusammenfassung derjenigen Untersuchungen erforderlich, die belegen, dass das angemeldete Präparat mit dem Vergleichspräparat äquivalent ist (siehe auch Kapitel „Nachweis der Vergleichbarkeit“).

Werden im Vergleich zu der für das Vergleichspräparat erteilten Zulassung neue Aspekte beantragt, sind für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung Unterlagen zu den neuen Aspekten einzureichen und kritisch zu würdigen.

Phytoarzneimittel mit Well Established Use:

Wird für das angemeldete Präparat ein Well Established Use beantragt, ist im Clinical Overview eine Zusammenfassung derjenigen Unterlagen erforderlich, die belegen, dass das Phytoarzneimittel seit mindestens 10 Jahren in mindestens einem EU- / EFTA- Land medizinisch verwendet wird. Die publizierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (z.B. Berichte über unerwünschte Wirkungen) sind zusammenzufassen und kritisch zu würdigen (siehe hierzu die entsprechenden Ausführungen („Clinical Overview (Modul 2.5)“) im Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“). Zum aktuellen

Nutzen-Risiko-Verhältnis auf der Grundlage der vorhandenen Literatur sowie einer eventuell vorhandenen EU-Pflanzenmonografie (European Union herbal monograph) und des dazugehörigen Final Assessment Report ist Stellung zu nehmen.

Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung:

Wird für das angemeldete Präparat eine traditionelle Anwendung beantragt, ist eine Zusammenfassung derjenigen Unterlagen erforderlich, die belegen, dass das Phytoarzneimittel oder ein mit diesem vergleichbares Arzneimittel (Vergleichspräparat) seit mindestens 30 Jahren medizinisch verwendet wird, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land.

Die Plausibilität der Wirksamkeit wird aufgrund der ausreichend langen Markterfahrung des traditionellen Vergleichspräparates angenommen, vorausgesetzt dass innerhalb der insgesamt 30 Jahre keine relevanten Sicherheitssignale oder Risiken dokumentiert sind.

Die Markterfahrung des traditionellen Vergleichspräparates in anderen Ländern muss dokumentiert werden z.B. durch Zulassungsbescheide; Summary of Product Characteristics (SPC), Einträge in Arzneimittellisten, Handbüchern, Monographien; Verkaufsstatistiken.

Die Indikation muss traditionell hergeleitet sein, einen selbstlimitierenden Charakter haben und mit grundsätzlichen medizinischen Erwägungen vereinbar sein. Es ist bei traditionellen Phytoarzneimitteln ausschliesslich eine Anwendung in der erleichterten Selbstmedikation vorgesehen (Abgabekategorie D). Demnach muss die Indikation klar beschrieben und von den Patientinnen und Patienten (bzw. im Falle eines Tierarzneimittels vom Tierhalter) selbst diagnostizierbar sein; sie darf nicht mit Risiken verbunden sein, wie die Verzögerung einer Diagnostik oder einer kausalen Therapie. Die Sicherheit und lokale Verträglichkeit von Präparaten zur topischen oder inhalativen Anwendung kann von der Zubereitung sowie den Hilfsstoffen abhängen. Weicht das angemeldete Präparat diesbezüglich von dem traditionellen Vergleichspräparat ab, muss die lokale Verträglichkeit durch eine Studie mit einem geeigneten Design nachgewiesen werden.

7.3.4 Nonclinical Summary (Modul 2.6)

Nonclinical Summaries sind vorzulegen, wenn von der Gesuchstellerin experimentelle Studien eingereicht werden.

7.3.5 Clinical Summary (Modul 2.7)**Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff:**

Ein vollständiges Clinical Summary ist vorzulegen, wenn es sich nicht um einen bekannten Wirkstoff handelt oder wenn wesentliche neue Aspekte beantragt werden. In den übrigen Fällen ist die Vorlage eines Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4) ausreichend.

Phytoarzneimittel mit Well Established Use:

Die Daten zur Wirksamkeit aus den klinischen Studien sind detailliert und bei Bedarf auch gepoolt darzustellen. Die Daten zur Sicherheit aus den klinischen Studien sind detailliert und gepoolt darzustellen. Daten aus der Postmarketing-Erfahrung sind darzustellen (einschliesslich Narratives) und kritisch zu würdigen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis soll auf der Grundlage dieser Daten und der vorhandenen Literatur bewertet werden. Dabei kann auch Bezug genommen werden auf einen Final Assessment Report für eine EU-Pflanzenmonografie (European Union herbal monograph), soweit ein solcher vorhanden und auf dem aktuellen Stand des Wissens ist.

Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung:

Die klinische Dokumentation muss die Ergebnisse einer systematischen Recherche in der Literatur und in Datenbanken zur Sicherheit und den Postmarketing-Erfahrungen des Vergleichspräparates aufführen und diskutieren und die Verkaufszahlen beziehungsweise die Anzahl der exponierten Patienten enthalten (Modul 2.7.4).

7.4 Quality (Modul 3)

Betreffend die Dokumentation zur Qualität gelten für alle Phytoarzneimittel dieselben Anforderungen. Auch bei einer vereinfachten Zulassung ist eine vollständige Qualitätsdokumentation vorzulegen. Siehe hierzu die entsprechenden Ausführungen („Quality (Modul 3)“) im Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“.

7.5 Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4)

In Modul 4 sind die Studienberichte aus experimentellen nicht-klinischen Untersuchungen sowie die bibliografischen Dokumente einzureichen. Die Dokumentation neuer pharmakologischer und toxikologischer Prüfungen ist gemäss den entsprechenden Ausführungen („Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4)“) im Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ vorzulegen.

7.6 Klinische Dokumentation (Modul 5)

In Modul 5 sind - soweit vorhanden - Studienberichte der eigenen klinischen Studien sowie die bibliografischen Dokumente (Referenzen) und ein aktuelles Modul 5.3.6 (nicht älter als 2 Jahre) einzureichen. Die Dokumentation neuer klinischer Prüfungen ist gemäss den entsprechenden Ausführungen („Klinische Dokumentation (Modul 5)“) im Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ vorzulegen.

8 Anhänge

Die nachfolgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht über relevante Richtlinien und Publikationen (einschliesslich Publikationen auf der Homepage von Swissmedic). Diese Zusammenstellung ist nicht abschliessend.

8.1 Allgemeine internationale Richtlinien

[ICH Guidelines](#)

Dort insbesondere folgende Richtlinie:

- Organisation of the [Common Technical Document](#) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Und darin insbesondere:

- The Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S. Non-Clinical Overview and Non-Clinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E

[EMA Guidelines Phytoarzneimittel](#)

[VICH Guidelines](#)

[EMA Guidelines Tierarzneimittel](#)

8.2 Qualitätsrichtlinien

Die Richtlinien zur Qualität der ICH (bzw. VICH) und EMA sind zu berücksichtigen. Richtlinien zu spezifischen Anforderungen bzw. Untermodulen sind der Übersichtsliste der EMA zu den Quality Guidelines zu entnehmen. Eine Zusammenstellung von Quality Guidelines auch für Phytoarzneimittel findet sich zudem in der *Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/71049/2007*.

8.3 Nicht-klinische Richtlinien

Die nachfolgend erwähnten Rechtsquellen resp. Richtlinien werden im Zusammenhang mit einzelnen Kapiteln der vorliegenden Wegleitung zu Anforderungen an Modul 2.4 und Modul 4 hervorgehoben. Weitere relevante Richtlinien zu spezifischen Anforderungen bzw. Untermodulen sind unter den folgenden Links zu finden:

- [ICH Safety Guidelines](#)
- [ICH Safety and Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Nonclinical Guidelines](#)
- [FDA Pharm / Tox Guidances](#)

8.4 Klinische Richtlinien

Relevante Richtlinien zu spezifischen Anforderungen bzw. Untermodulen sowie Klinische Leitlinien sind den folgenden Übersichtslisten der ICH, der EMA oder der FDA zu entnehmen. Dort kann auf einzelne Guidelines für zahlreiche Fragestellungen zugegriffen werden.

- [ICH Efficacy Guidelines](#)
- [ICH Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Clinical Efficacy and Safety Guidelines](#)

- [EU-Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products, Final revision 1](#)
- [FDA Clinical Trials Guidance Documents](#)
- [FDA Guidances for Industry and Food and Drug Administration Staff](#)

9 Zusammenfassung der Anforderungen an die Module 2 bis 5

9.1 Anforderungen an ein Zulassungsgesuch im ordentlichen Verfahren nach Artikel 11 HMG

Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3

Anforderungen Präklinik

- Vollständige Dokumentation Präklinik: Modul 2.4, Modul 2.6 und Modul 4.

Anforderungen Klinik

- Vollständige Dokumentation Klinik: Modul 2.5, Modul 2.7 und Modul 5.

9.2 Anforderungen an ein Zulassungsgesuch im vereinfachten Verfahren nach Artikel 14 Buchstabe c^{bis} HMG

9.2.1 Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff:

Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3

Anforderungen Präklinik

- Zusammenfassung der nicht-klinischen experimentellen und bibliografischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie, sowie eine Risikoabschätzung in Modul 2.4.

Anforderungen Klinik

- Unterlagen, die belegen, dass das Phytoarzneimittel mit einem zugelassenen Arzneimittel therapeutisch oder pharmazeutisch äquivalent und damit wirksam ist oder die Wirksamkeit plausibel ist.
- Für neue, in der Schweiz bisher nicht zugelassene Aspekte: Bibliografischer Nachweis oder Nachweis gemäss den in Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ genannten Anforderungen.
- Unterlagen, die die Sicherheit des Phytoarzneimittels belegen, durch Vorlage eines Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4)

9.2.2 Phytoarzneimittel mit Well Established Use

Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3

Anforderungen Präklinik

- Zusammenfassung der nicht-klinischen experimentellen und bibliografischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie, sowie eine Risikoabschätzung in Modul 2.4.

Anforderungen Klinik

- Unterlagen die belegen, dass das Phytoarzneimittel seit mindestens 10 Jahren in mindestens einem EU- / EFTA- Land medizinisch verwendet wird.
- Nachweis, dass Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs in der wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert und allgemein anerkannt sind oder Nachweis gemäss den in Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ genannten Anforderungen.
- Vorlage eines Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4)

9.2.3 Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung

Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3

Anforderungen Präklinik

- Zusammenfassung der nicht-klinischen experimentellen und bibliografischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie, sowie eine Risikoabschätzung in Modul 2.4.

Anforderungen Klinik

- Nachweis, dass das Phytoarzneimittel oder ein mit diesem vergleichbares Arzneimittel (Vergleichspräparat) seit mindestens 30 Jahren medizinisch verwendet wird, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land.
- Wird auf ein Vergleichspräparat abgestützt: Nachweis, dass dieses mit dem angemeldeten Phytoarzneimittel therapeutisch oder pharmazeutisch äquivalent ist.
- Nachweis, dass die Sicherheit des Phytoarzneimittels ausreichend belegt und die Wirksamkeit plausibel nachvollziehbar ist oder Nachweis gemäss den in Kapitel „Ordentliches Zulassungsverfahren“ genannten Anforderungen.
- Vorlage eines Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4)

9.3 Anforderungen an ein Gesuch für eine neue fixe Arzneimittelkombination

Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3

Anforderungen Präklinik

- Wurde mindestens einer der Wirkstoffe des Kombinationspräparates bisher noch nicht durch Swissmedic zugelassen, so ist dieser entsprechend Kapitel „Anforderungen an ein Zulassungsgesuch im ordentlichen Verfahren nach Art. 11 HMG“, d.h. mit einer vollständigen präklinischen Dokumentation, einzureichen.

Anforderungen Klinik

- In der Regel wird davon ausgegangen, dass bei Beantragung einer fixen Arzneimittelkombination Wirksamkeit und Sicherheit der Einzelkomponenten bereits früher belegt wurden oder aber die fixe Kombination durch die traditionelle Anwendung dokumentiert ist.
- Im Allgemeinen sind folgende Unterlagen einzureichen:

Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit

- Dosisfindungsstudien (ausser bei Bezug auf die traditionelle Anwendung)
- Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit, d.h. Beleg der Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie (einschliesslich spezifischer, in Abhängigkeit von der Indikation erforderlicher Studien wie z.B. Langzeitstudien, und unter besonderer Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten, welche durch die Kombination problematisch werden könnten, z.B. aufgrund additiver Effekte).
- Ist die Kombination der Wirkstoffe in der medizinischen Fachliteratur bereits gewürdigt oder aufgrund einer traditionellen Verwendung dokumentiert, sollten entsprechende Referenzen mit eingereicht werden.
- In der Zusammenfassung im Clinical Overview muss - ausser bei traditionellen Phytoarzneimitteln - insbesondere die Rationale für die fixe Arzneimittelkombination dargelegt werden. Es muss sowohl die Wirksamkeit der Einzelkomponenten gezeigt werden als auch der Vorteil, welcher sich aus der Kombination ergeben soll. Analog müssen bei der Sicherheit (Summary of Clinical Safety) sowohl die Sicherheitsprofile der Einzelkomponenten als auch mögliche spezielle Risiken der Kombination diskutiert werden (ggf. unter Einschluss auch von Post Marketing Surveillance Daten aus dem internationalen Umfeld).

- Wurde mindestens einer der Wirkstoffe bisher noch nicht durch Swissmedic zugelassen, so sind die wesentlichen Daten in einer vollständigen klinischen Dokumentation einzureichen (siehe Kapitel „Anforderungen an ein Zulassungsgesuch im ordentlichen Verfahren nach Art. 11 HMG“).