

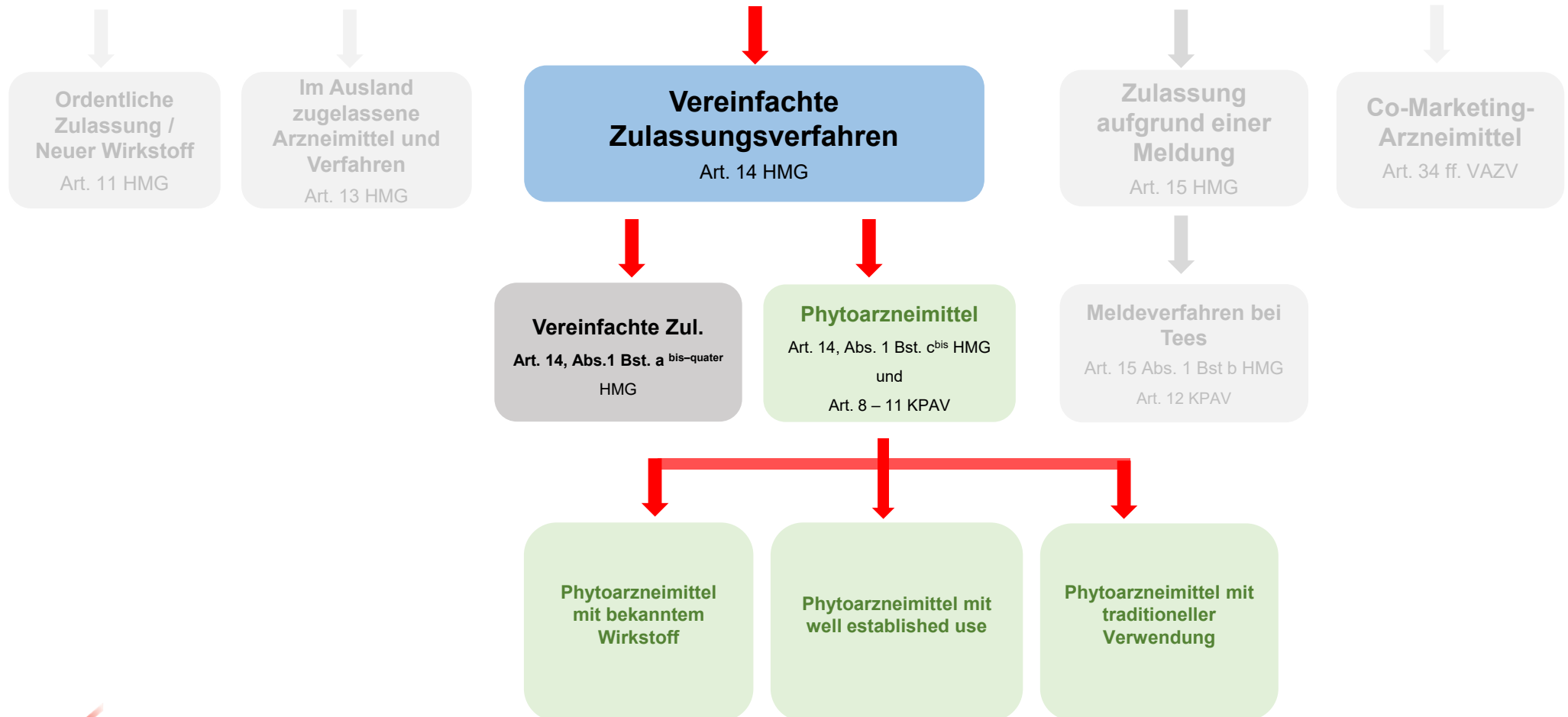


# **Pharmazeutische Äquivalenz und Verträglichkeitsbeleg bei Phytoarzneimitteln mit «traditioneller Verwendung» und «well established use»**

*(Überarbeitung WL Zulassung Phytoarzneimittel)*

Tobias Schlechtiger, Regulatory Manager  
Komplementär- und Phytoarzneimittel

# Die Vereinfachten Zulassungsverfahren für Phytoarzneimittel (Humanarzneimittel)



The image features a white background with two pairs of red curtains on the left and right sides, tied back with red ribbons. The curtains are slightly wrinkled and have a soft shadow on the white background. In the center, there is black text and blue text.

**Heute  
Blick hinter die Kulissen der  
aktuellen Überarbeitung  
ermöglichen**

**Wegleitung *Zulassung*  
*Phytoarzneimittel***

P.S.: zitiertes Wording der WL ist noch nicht final / übersetzt

# Überarbeitung Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel

Präzisierte Definition zu Phytoarzneimitteln mit «well established use» (WEU) in WL:

*Der pflanzliche Wirkstoff des beantragten Phytoarzneimittels muss seit mindestens 10 Jahren in der beantragten Indikation und Anwendung in mindestens einem EU- / EFTA- Land medizinisch verwendet werden, ... belegt durch eine ausreichende bibliographische Dokumentation.*

-> Betonung im WEU liegt auf dem **pflanzlichen Wirkstoff** (neue Aspekte / Dosierungen können mit entspr. zusätzlicher klinischer / präklinischer Dokumentation beantragt werden).

Art. 4 Abs. 2 Bst. c KPAV:

*Mindestens zehnjährige medizinische Verwendung eines Phytoarzneimittels als Arzneimittel in der beantragten Indikation und Anwendung in mindestens einem EU- / EFTA- Land, mit ausreichender bibliographischer Dokumentation zur Wirksamkeit und Sicherheit*

Präzisierte Definition zu Phytoarzneimitteln mit «traditioneller Verwendung» in WL:

*Das beantragte Phytoarzneimittel oder ein mit diesem vergleichbares Arzneimittel muss seit mindestens 30 Jahren medizinisch verwendet werden, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land.*

-> Betonung beim Traditionsbeleg auf konkret benanntem, **30 Jahre zugelas. / registrierten Phytoarzneimittel**  
-> Es geht um die Wahrung des traditionellen «Arzneischatzes».

Art. 4 Abs. 2 Bst. d KPAV:

*mindestens 30-jährige medizinische Verwendung eines Phytoarzneimittels, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land (Art. 4 Abs. 2 Bst. d KPAV).*

# Überarbeitung Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel

Phytoarzneimitteln mit «well established use»:

*Der pflanzliche Wirkstoff des beantragten Phytoarzneimittels müssen seit mindestens 10 Jahren in der beantragten Indikation und Anwendung in mindestens einem EU- / EFTA-Land medizinisch verwendet werden, ... belegt durch eine ausreichende bibliographische Dokumentation.*



## Weiterentwicklung möglich:

Bekannte Literatur zum Wirkstoff

+

Eigene klinische / präklinische Dokumentation für neue Aspekte / neue Dosierungen können zusätzlich beantragt werden (sog. «**Mixed application**»).

Phytoarzneimitteln mit «traditioneller Verwendung»:

*Das beantragte Phytoarzneimittel oder ein mit diesem vergleichbares Arzneimittel muss seit mindestens 30 Jahren medizinisch verwendet werden, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA-Land.*



## Fixes Vergleichsarzneimittel:

Indikation, Dosierung usw. müssen dem konkret benannten, 30 Jahre zugelassenen / registrierten Phytoarzneimittel entsprechen.

# Verträglichkeitsbeleg bei vereinfachten Zulassungsverfahren gemäss der überarbeiteten WL Zul. Phytoarzneimittel

Neues, eigenständiges Kapitel 7.2.5 «Verträglichkeitsnachweis», der Darreichungsform

*Ein Verträglichkeitsnachweis ist in jedem Fall zu erbringen (Art. 7 sowie Anhang 1 Ziff. 4.3 KPAV).*

*Die Verträglichkeit kann bei pharmazeutisch äquivalenten Arzneimitteln mit vergleichbarer Hilfsstoffzusammensetzung auf deren Anwendungsdaten (z.B. PSUR-Daten) abstützen.*

*Weicht das angemeldete Arzneimittel **bezüglich Darreichungsform und/oder der Hilfsstoffzusammensetzung - insbesondere bei einem bibliographischen Nachweis - von dem in den Studien untersuchten Vergleichsarzneimittel bzw. des Referenzarzneimittels ab**, oder sind ... keine ausreichenden Daten in der Literatur vorhanden, muss die Verträglichkeit mit entsprechenden Untersuchungen belegt bzw. diskutiert werden (Diskussion in Modul 2.5). (inhaltlich präzisiert)*

*Der Verträglichkeitsbeleg kann .... durch eigene klinische Untersuchungen (**zumindest Anwendungsbeobachtungen**), durch «bridging Studien» oder - sofern verfügbar - einem bibliographischen Nachweis erbracht werden. (Neu)*

-> Ausführungen zum Verträglichkeitsbeleg jetzt für alle Darreichungsformen in eigenständigem Kapitel präzisiert.

# Beispiel: Verträglichkeitsbeleg bei Literaturdokumentationen

**A):** Neu angemeldetes Arzneimittel = **Gelatine Kapsel ohne weitere Hilfsstoffe.**

Wirkstoffe = pharmazeutisch äquivalent zu Literaturdokumentation.

Darreichungsform «Gelatine Kapsel» ohne weitere Hilfsstoffe = Literatur

Für Vergleichsarzneimittel = Kapsel ohne Hilfsstoffe liegen Verträglichkeitsdaten in Literatur vor (oder PSUR Daten) .

**Verträglichkeitsbeleg** (Diskussion in Mod. 2.5) :  
**ohne** eigene Studien möglich, wenn die Verträglichkeitsdaten des Vergleichsarzneimittels aus der Literatur zugänglich sind und vorgelegt werden.

**B):** Neu angemeldetes Arzneimittel = **Tabletten mit Lactose.**

Wirkstoffe = pharmazeutisch äquivalent zu Literaturdokumentation.

Darreichungsform Tabletten mit Lactose ≠ Literatur/PSUR

Keine Bezugnahme von neuen Tabletten auf Verträglichkeitsdaten der Literatur = Kapsel möglich (Literatur nur für hilfsstofffreie Kapseln vorhanden).

**Verträglichkeitsbeleg** (Diskussion in Mod. 2.5):  
Eigene Untersuchungen zur Verträglichkeit sind notwendig (z.B. Anwendungsbeobachtungen) oder «Bridging Studie».  
*Vergleichsstudie der Verträglichkeit zwischen Literaturpräparat (Kapseln) vs. angemeldetes Arzneimittel (neue Tablette Lactose).*

# Präzisierung zur «Art» der klinischen Studien im WEU

Neue Ergänzung in der Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel:

*In der Regel sollte für ein Phytoarzneimittel mit «well established use» (WEU) mindestens auf eine statistisch ausreichend grosse, eigene oder publizierte **randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)** Bezug genommen werden.*

- > «Anwendungsbeobachtungen» reichen im **WEU** nicht aus
- > die RCT muss mit einem pharmazeutisch äquivalenten Arzneimittel durchgeführt worden sein
- > Beleg / Diskussion der pharmazeutischen Äquivalenz zwischen angemeldeten Arzneimittel und Literaturstudien in Modul 2.5

Hinweis:

Im Gegensatz hierzu wird bei Phytoarzneimitteln **mit traditioneller Verwendung** die Wirksamkeit über die 30-jährige Anwendung «plausibilisiert», und nicht primär über RCTs



# Phytoarzneimittel mit (30 jähriger) traditioneller Verwendung I

«30 jähriger Traditionsbeleg» bei Bezug auf EU-Pflanzenmonografien des HMPC

Neue Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel:

*Es kann zum **Plausibilitätsbeleg** über 30 Jahre auch auf anerkannte Monografien mit konkreten Angaben zur traditionellen Verwendung (z.B. **Assessment Report einer EU-Pflanzenmonografie des HMPC**) verwiesen werden, wenn dort ein entsprechender **Bezug auf Arzneimittel** vorhanden ist, welche den Nachweis der 30-jährigen medizinischen Verwendung erbringen.*

-> Cave: dies ist aber nicht bei jeder HMPC-Assessment Report der Fall.

Eine Bezugnahme auf ein **Nahrungsergänzungsmittel** für die 30-jährige medizinische Verwendung ist **nicht möglich**.

-> Stichwort: keine medizinische Verwendung, kein Meldesystem für UAWs.

# Phytoarzneimittel mit (30 jähriger) traditioneller Verwendung II

## Präzisierung zur einzureichenden Dokumentation in Modul 4 / 5 bei Bezug auf HMPC-Monografie

Ergänzung Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel zu Modul 4 bzw. 5:

*Falls eine EU-Pflanzenmonografie des HMPC im «traditional use» bzw. im «well established use» mit einem entsprechenden **Assessmentreport** existiert, auf den Bezug genommen werden kann (Stichwort: „pharmazeutische Äquivalenz“), so kann auf die Vorlage der im Assessmentreport zitierten Literaturreferenzen im Modul 4 bzw. 5 im Allgemeinen verzichtet werden.*

*Wenn **Genotoxizitäts-Untersuchungen** für den pflanzlichen Wirkstoff in der Monografie jedoch fehlen, müssen entsprechende Untersuchungen ergänzt (und im Modul 2.4 diskutiert) werden.*

*Die Literaturdokumentation des HMPC-Assessmentreports ist auf **Aktualität und Vollständigkeit** zu überprüfen und ggf. mit einer aufdatierten Dokumentation zu ergänzen.*

**-> Fazit:**

Verzicht auf Literaturreferenzen zu in Europa bereits behördlich «gereviewten» Dokumenten

# Phytoarzneimittel mit (30 jähriger) traditioneller Verwendung III

## Ergänzung zum «Zeitraum» des Traditionsbeleg

### Neue Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel:

*Falls die Dokumentation zur 30-jährigen medizinischen Verwendung auf eine **Periode in der Vergangenheit** Bezug nimmt, weil aktuell kein Vergleichsarzneimittel mehr zugelassen / registriert ist, so sinkt die Aussagekraft zum Beleg der Plausibilität der Wirksamkeit dieser lange zurückliegenden Verwendung entsprechend.*

- > zum Zeitpunkt der Einreichung sollte das benannte Vergleichsarzneimittel / die benannten Vergleichsarzneimittel einen Zeitraum von mindestens 30 Jahren medizinischer Verwendung abdecken, davon mindestens 15 Jahre in der EU / EFTA
- > zusätzliche Plausibilitätsbelege (AWB) zur Wirksamkeit bzw. verlängerter Zeitraum des Traditionsbeleges

# Phytoarzneimittel mit (30 jähriger) traditioneller Verwendung IV

## Präzisierung bezgl. Abgabekategorie D und E bei «trad. Verwendung»

### Neues wording Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel:

*Die Indikation muss traditionell hergeleitet sein, mit dem Vergleichsarzneimittel übereinstimmen und ist ausschliesslich für die erleichterte Selbstmedikation (Abgabekategorie D und E) geeignet. Daher muss die Indikation laienverständlich und von den Patientinnen und Patienten selbst diagnostizierbar sein. Sie darf nicht zu einer Verzögerung oder Verschleierung der Diagnose oder einer kausalen Therapie führen oder mit anderen Risiken verbunden sein.*

-> Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung sind nur für Abgabekategorie **D** und **E** möglich.

### **Konkretes Beispiel:**

Eine Abschwächung der beim Vergleichsarzneimittel zugelassenen Indikation z.B. **«Rheumatoide Arthritis» (Abgabekat. B)** hin zu einer nicht verschreibungspflichtigen «traditionellen Indikation» z.B. **«traditionell bei Gelenksbeschwerden» (Abgabekat. D)** aufgrund der Vorgaben zur Abgabekategorie, **führt zum Abweis** des «traditionellen Antrages», weil keine Übereinstimmung der Indikation mit dem Vergleichsarzneimittel mehr besteht.

# Teil II

# Pharmazeutische Äquivalenz im WEU / traditionell. Verwendung

Neue WL Phytoarzneimittel: **Kapitel 7.2.4 «Nachweis der Vergleichbarkeit»**

Die pharmazeutische Äquivalenz (PÄ) zweier pflanzlicher Arzneimittel wird anerkannt, wenn die Bedingungen **a-i** (*neu Präzisierung*): **kumulativ** 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 eingestellten Extrakten: identischer Gehalt der Inhaltsstoffe mit bekannter therapeut. Wirksamkeit;
- f. bei quantifizierten Extrakten: identischer Gehaltsbereich der aktiven Leitsubstanzen;
- g. vergleichbare Dosierung;
- h. gleiche Indikation, gleiche Applikationsart und
- i. vergleichbare galenische Formulierungen.

**-> Diskussion der pharmazeutische Äquivalenz (PÄ) - mit Literaturstudien - in Modul 2.4 bzw. 2.5**

# Pharmazeutische Äquivalenz im WEU / traditionell. Verwendung

## 3 Beispiele zur Veranschaulichung der PÄ: \*

- 1. Ginkgo-biloba-Trockenextrakt im WEU («quantifizierter Spezialextrakt»):**  
PÄ im WEU bei Spezialextrakt mit enger Auslegung bei DEV / Auszugsmittel / Herstellung
- 2. Literaturdokumentation bei einem Teufelskralle-Trockenextrakt («other Extract»):**  
Beantragte Dosierung abweichend von der Literaturdokumentation zur Wirksamkeit
- 3. Pharmazeutische / Therapeutische Äquivalenz eines Efeu-Heissgetränkes:**  
PÄ vor und nach der Zubereitung des Arzneimittels mit heissem Wasser

# Pharmazeutische Äquivalenz im **WEU: Ginkgo biloba**

## Geplante Neuanmeldung («fiktiv»):

«*GinkgoBiloba, Tabletten*»

Tabletten: **120 mg quantifizierter** Ginkgoblätter

Trockenextrakt (**DEV 40-60:1**)

Auszugsmittel **Aceton 30% m/m**

Indikation: «zur Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit».

## Vergleichs Arzneimittel in der Literatur:

*PhEur Extrakt*

Filmtabletten: **120 mg quantifizierter, raffinierter** Ginkgotrockenextrakt (**DEV 35-67:1**)

Auszugsmittel: **Aceton 60% m/m,**

entsprechend **26,4–32,4 mg Flavonoide,**  
sowie **6,48–7,92 mg Terpenlactone.**

Indikation: «zur Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit».



# Pharmazeutische Äquivalenz im WEU: Ginkgo biloba

| Bedingungen PÄ  | Kommentar   |
|---|---|
| a) <b>gleicher pflanzlicher Stoff</b> (Pflanze / Pflanzenteil) in <b>vergleichbarer Qualität</b>  | ✓   |
| b) vergleichbare Schwankungsbreite des <b>nativen Droge-Extrakt-Verhältnisses</b>   | ? andere Spanne, andere Herstellung?                              |
| c) vergleichbares <b>Auszugsmittel</b> (Art und Konzentration)  | X Aceton 30% statt 60% m/m  |
| d) vergleichbares <b>Herstellungsverfahren</b> (insbesondere bei Spezialextrakten im WEU)   | ?   |
| e) bei <b>eingestellten Extrakten</b> : identischer Gehalt der Inhaltsstoffe mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit;<br>f) bei <b>quantifizierten Extrakten</b> : identischer Gehaltsbereich der aktiven Leitsubstanzen; | ? Flavonoide / Terpenlactone versus «Other extract», Herstellung? |
| g) vergleichbare <b>Dosierung</b>   | ✓ 120 mg Extrakt/Tag  |
| h) gleiche <b>Indikation</b> gleiche <b>Applikationsart</b>   | ✓   |
| i) vergleichbare <b>galenische Formulierungen</b> .   | ✓   |

# Pharmazeutische Äquivalenz im WEU: Ginkgo biloba

Diskussion der Pharm. Äquivalenz in Modul 2.4 / 2.5

-> **Fazit:**

- Die Literaturdaten mit dem **PhEur-Extrakt** sind mit dem angemeldeten Arzneimittel bzw. pflanzlichen Wirkstoff **nicht** vergleichbar (keine Pharmazeutische Äquivalenz)
- Die Literaturstudien mit dem PhEur-Spezialextrakt können lediglich unterstützenden Charakter haben
- Es wird ein «**Ordentliches Zulassungsverfahren**» nach Art. 11 HMG notwendig bzw. **eigene klinische / nichtklinische Studien** zum Beleg der Wirksamkeit + Sicherheit des angemeldeten «*GinkgoBiloba, Tabletten*» im WEU.



Research Article |  Open Access

## **Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract EGb 761<sup>®</sup> in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial**

S. I. Gavrilova, U. W. Preuss, J. W. M. Wong, R. Hoerr  R. Kaschel, N. Bachinskaya, the GIMCIPlus Study Group

First published: 16 March 2014 | <https://doi.org/10.1002/gps.4103> | Citations: 74

preparation, active drug or placebo, every morning. Active treatment consisted of tablets containing 240 mg of EGb 761. EGb 761 is a dry extract from *G. biloba* leaves (35–67:1); extraction solvent: acetone 60% (w/w). The extract is adjusted to 22.0–27.0% ginkgo flavonoids calculated as ginkgo flavone glycosides and 5.0–7.0% terpene lactones consisting of 2.8–3.4% ginkgolides A, B, and C and 2.6–3.2% bilobalide and contains less than 5 ppm ginkgolic acids. Treatment adherence was checked for all patients by inquiry and pill count.

# Pharmazeutische Äquivalenz: **Literatur zu Teufelskralle**

## Neu angemeldetes Arzneimittel A:

Filmtabletten 400 mg Teufelskrallenwurzel-Trockenextrakt (DEV: 1,5-2,5:1); Auszugsmittel: Wasser.

Dosierung: 3x1 Filmtabletten pro Tag  
**= 1200 mg Extrakt**  
(entspr. 2400 mg Droge).

Indikation: symptomatischen Behandlung von Schmerzen bei leichten degenerativen Gelenkkrankheiten.

EMA/HMPC/627058/2015 «Assessment report on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne.,radix

In an open prospective study Müller *et al.* (2000) assessed the clinical effectiveness of capsule containing 400 mg dry *Harpagophyllum* extract (DER 2:1<sup>2</sup>; extraction solvent: water), 3 capsules daily, on a period of 4 weeks. Five hundred fifty three patients with non-acute diseases of the musculoskeletal system were enrolled. An average improvement of symptoms was reported to be 45% but only minor anti-oedematous and anti-inflammatory effects were found. The ratio of adverse events was reported to be 0.9% and 5 patients suffered from severe adverse effects (abdominal symptoms). This open study with no control group is insufficient to prove the efficacy of *Harpagophytum* extract.

Tagesdosis **Literatur 1** (Müller *et al.*):  
3x Kapseln mit 400 mg wässriger Extrakt  
(DEV 2:1) entspr. **1200 mg Extrakt / Tag.**



# Pharmazeutische Äquivalenz: **Literatur zu Teufelskralle**

## Neu angemeldetes Arzneimittel A:

Filmtabletten 400 mg Teufelskrallenwurzel-  
Trockenextrakt (DEV: 1,5-2,5:1);  
Auszugsmittel: Wasser.

Dosierung: 3x1 Filmtabletten pro Tag

**= 1200 mg Extrakt**

(entspr. 2400 mg Droge bzw. ca. 25 mg




Harpagosid gem. PhEur).

Indikation: symptomatischen Behandlung von  
Schmerzen bei leichten degenerativen  
Gelenkkrankheiten.

## Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.)

Tankred Wegener, Niels-Peter Lüpke

First published: 05 December 2003 | <https://doi.org/10.1002/ptr.1322> | Citations: 68

 PDF  TOOLS  SHARE

### Abstract

Preparations made from the secondary tubers of Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) are successfully used in patients with rheumatic diseases (arthrosis and low back pain). In order to add data on the efficacy and long-term safety of an aqueous extract (Doloteffin™; 2400 mg extract daily, corresponding to 50 mg harpagoside), which has been tested successfully in patients with low back pain, an uncontrolled multicentre drug surveillance study for about 12 weeks was conducted in 75 patients with arthrosis of the hip or knee. To standardize the assessment of treatment effects, the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index (10 point scale) as well as the 10 cm VAS pain scale were used. The results of the study revealed a strong

Tagesdosis **Literatur 2** (T. Wegener et al.):

**2400 mg** wässriger Trockenextrakt

(entspr. 4800 mg Droge

bzw. ca. 50 mg Harpagosid gem. PhEur)



# Pharmazeutische Äquivalenz: Literatur zu Teufelskralle

| Bedingungen PÄ  | Kommentar  |
|---|--|
| a) <b>gleicher pflanzlicher Stoff</b> (Pflanze / Pflanzenteil) <b>in vergleichbarer Qualität</b>  | ☑  |
| b) vergleichbare Schwankungsbreite des <b>nativen Droge-Extrakt-Verhältnisses</b>   | ☑ = DEV: 1,5-2,5:1   |
| c) vergleichbares <b>Auszugsmittel</b> (Art und Konzentration)  | ☑ = Wasser   |
| d) vergleichbares <b>Herstellungsverfahren</b> (insbesondere bei Spezialextrakten im WEU)   | ☑  |
| e) bei <b>eingestellten Extrakten</b> : identischer Gehalt der Inhaltsstoffe mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit;<br>f) bei <b>quantifizierten Extrakten</b> : identischer Gehaltsbereich der aktiven Leitsubstanzen; | --<br>--   |
| g) vergleichbare <b>Dosierung</b>   | ☑ 1.) Literatur: 1200 mg Extrakt / Tag<br>✗ 2.) Literatur: 2400 mg Extrakt / Tag |
| h) gleiche <b>Indikation</b> gleiche <b>Applikationsart</b>   | ☑  |
| i) vergleichbare <b>galenische Formulierungen</b> .   | ☑  |

# Pharmazeutische Äquivalenz: **Beispiel Efeu-Heissgetränk**

## Neu angemeldetes Arzneimittel:

**Granulat** zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen als **Heissgetränk** mit

Trockenextrakt aus Efeublättern (DEV 5-7:1);  
Auszugsmittel: Ethanol 30% (m/m).

Dosierungsangaben: 3x 7g Granulat / Tag  
(entspr. **800 mg Drogenäquivalent**)  
nach Zubereitung in **heissem Wasser** (90 °C)  
einnehmen.

## Vergleichsarzneimittel der Literatur:

**Sirup** (mit identischem pflanzlichen Wirkstoff)

Trockenextrakt aus Efeublättern (DEV 5-7:1);  
Auszugsmittel: Ethanol 30% (m/m).

Dosierungsangaben: 3x 7 ml Sirup / Tag  
(entspr. **800 mg Drogenäquivalent**)  
Einnehmen.

## **Beide Darreichungsformen vergleichbar:**

oral, flüssig mit identischer Wirkstofffreisetzung

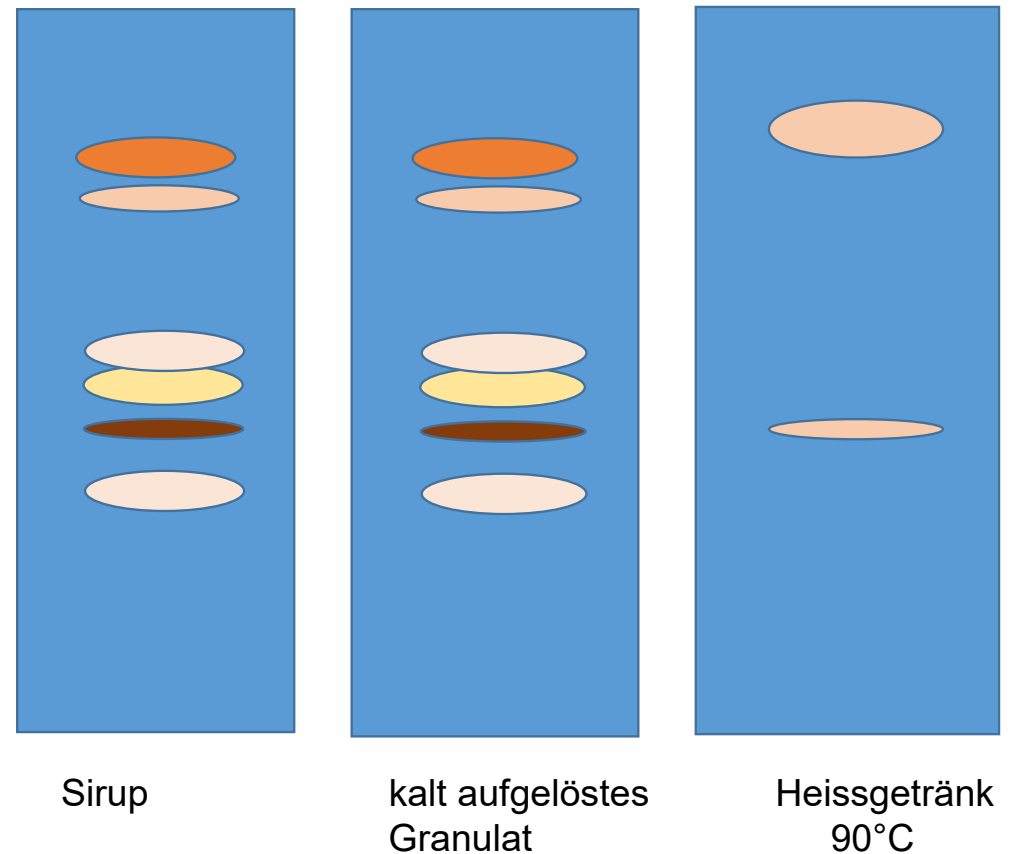
# Pharmazeutische Äquivalenz: Beispiel Efeu-Heissgetränk

| Bedingungen PÄ mit Efeu Sirup   | Kommentar<br>VOR heissem Wasser     |
|---|-------------------------------------|
| a) gleicher pflanzlicher Stoff (Pflanze / Pflanzenteil) in vergleichbarer Qualität  | ☑                                   |
| b) vergleichbare Schwankungsbreite des nativen Droge-Extrakt-Verhältnisses  | ☑ DEV 5-7:1                         |
| c) vergleichbares Auszugsmittel (Art und Konzentration)   | ☑ Ethanol 30% (m/m)                 |
| d) vergleichbares Herstellungsverfahren (insbesondere bei Spezialextrakten im WEU)  | ☑ vor Zubereitung                   |
| e) bei eingestellten Extrakten: identischer Gehalt der Inhaltsstoffe mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit;<br>f) bei quantifizierten Extrakten: identischer Gehaltsbereich der aktiven Leitsubstanzen; | --<br>--                            |
| g) vergleichbare Dosierung  | ☑ vor Zubereitung                   |
| h) gleiche Indikation gleiche Applikationsart   | ☑                                   |
| i) vergleichbare galenische Formulierungen.   | ☑ Oral, flüssig, ident. Freisetzung |

# Pharmazeutische Äquivalenz: Beispiel Efeu-Heissgetränk

Efeu-Zubereitung entspricht «other extract»; keine eindeutig wirksamkeits(mit)bestimmenden Inhaltsstoffe bekannt.

- Daher TLC-Chromatogramme zur Charakterisierung des pflanzlichen Wirkstoffes in seiner Gesamtheit sinnvoll
- Hinweis:  
bei bekannten wirksamkeits(mit)bestimmenden Inhaltsstoffen wäre ein Beleg der pharmazeutischen Äquivalenz über Gehaltsbestimmungen dieser Inhaltsstoffe vor und nach der Zubereitung in kochendem Wasser sinnvoll





# Pharmazeutische Äquivalenz: Beispiel Efeu-Heissgetränk

| Bedingungen PÄ mit Efeu Sirup   | Kommentar<br><b>NACH</b> heissem Wasser                   |
|---|---|
| a) gleicher pflanzlicher Stoff (Pflanze / Pflanzenteil) in vergleichbarer Qualität  | ☑   |
| b) vergleichbare Schwankungsbreite des nativen Droge-Extrakt-Verhältnisses  | ☑ DEV 5-7:1   |
| c) vergleichbares Auszugsmittel (Art und Konzentration)   | ☑ Ethanol 30% (m/m)                                       |
| d) vergleichbares Herstellungsverfahren (insbesondere bei Spezialextrakten im WEU)  | ✗ nach Zubereitung 90 °C Wasser                           |
| e) bei eingestellten Extrakten: identischer Gehalt der Inhaltsstoffe mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit;<br>f) bei quantifizierten Extrakten: identischer Gehaltsbereich der aktiven Leitsubstanzen; | --<br>--  |
| g) vergleichbare Dosierung  | ✗ Inhaltsstoffe differieren nach Zubereitung 90 °C Wasser |
| h) gleiche Indikation gleiche Applikationsart   | ☑   |
| i) vergleichbare galenische Formulierungen.   | ☑ Oral, flüssig ident. Freisetzung                        |



**The end**

Quelle: iStock

**Zugabe:**

**Pharmazeutische Äquivalenz ↔ Therapeutische Äquivalenz**

**Botschaft: «Phytoarzneimittel können niemals vollkommen identisch sein»**

- Gesamtextrakt wirkt: Bioäquivalenzuntersuchungen - zum Beleg der Vergleichbarkeit - sind bei pflanzlichen Arzneimitteln nicht sinnvoll.
- Die pharmazeutische Äquivalenz ist ein **Kompromiss** zum Beleg der Vergleichbarkeit zweier Phytoarzneimittel, welcher den Besonderheiten der Therapierichtung Rechnung trägt
- Der Beleg / die Diskussion der pharmazeutischen Äquivalenz zwischen dem angemeldeten Phytoarzneimittel und den Literaturstudien ist daher eine **Minimalanforderung**, die für alle relevanten Literaturstudie verlangt werden muss.
- Beleg / Diskussion der Pharmazeutische Äquivalenz zu den Literaturstudien im **Modul 2.4 bzw. 2.5**

-> Gelingt der Beleg der Pharmazeutische Äquivalenz nicht, müssen eigene klinische Studien verlangt werden.

-> **Die PÄ ist Grundlage jeder vereinfachten Zulassung von Phytoarzneimitteln.**