

Wegleitung

Zulassung für Tierarzneimittel

Identifikationsnummer: ZL000_00_017

Version: 1.2

Gültig ab Datum: 22.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Wegleitung	1
1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen	3
1.1 Begriffsbestimmungen	3
1.2 Abkürzungen	3
2 Einleitung	4
2.1 Rechtsgrundlagen	4
3 Zielsetzung	5
4 Geltungsbereich	5
5 Beschreibung	5
5.1 Allgemeine Hinweise	5
5.2 Part I Formulare, Packungstexte, Expert Reports	6
5.2.1 I A + B Administrative Anforderungen und Arzneimittelinformation	6
5.2.2 I C Expert Reports	6
5.3 Part II Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation	7
5.3.1 II A Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Fertigprodukts	7
5.3.2 II B Beschreibung des Herstellungsprozesses	7
5.3.3 II C Ausgangsstoffe	8
5.3.3.1 II C 1 Wirkstoff	8
5.3.3.2 II C 2 Hilfsstoffe	9
5.3.3.3 II C 3 Behälter-Verschluss System	9
5.3.3.4 II C 4 Stoffe biologischen Ursprungs	9
5.3.4 II D Kontrolle von Zwischenprodukten	9
5.3.5 II E Kontrolle des Fertigproduktes	9
5.3.6 II F Stabilitätsunterlagen	10
5.3.6.1 II F 1 Stabilität des Wirkstoffes	10
5.3.6.2 II F 2 Stabilität des Fertigproduktes	10
5.3.7 II G weitere Informationen	11
5.4 Part III Unterlagen zur Sicherheit und zu den Rückständen	11
5.4.1 III A Sicherheit	11
5.4.1.1 III A 1 Angaben zum untersuchten Wirkstoff	11
5.4.1.2 III A 2 Pharmakodynamik / Pharmakokinetik	11
5.4.1.3 III A 3 Toxikologische Studien	11
5.4.1.4 III A 4 Andere Studien	12

5.4.1.5	III A 5 Anwendersicherheit.....	12
5.4.1.6	III A 6 Ökotoxizität	12
5.4.2	III B Rückstände	12
5.4.2.1	III B 1 Angaben zum untersuchten Wirkstoff.....	12
5.4.2.2	III B 2 Rückstandsstudien	13
5.4.2.3	III B 3 Analysenmethoden.....	13
5.5	Part IV Unterlagen zur Vorklinik und zur Klinik.....	13
5.5.1	IV A Vorklinik	13
5.5.1.1	IV A 1 Pharmakologie.....	13
5.5.1.2	IV A 2 Resistenz.....	13
5.5.1.3	IV A 3 Verträglichkeit bei der / den Zieltierart(en).....	13
5.5.2	IV B Klinik.....	13

1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

1.1 Begriffsbestimmungen

1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV; SR 812.212.22)
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
DMF	Drug Master File
EDQM	European Directorate for the quality of medicines and healthcare
FDA	Food and Drug Administration
GebV-Swissmedic	Verordnung vom 14. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21)
INN	International Nonproprietary Name
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
Ph. Helv.	Pharmacopöe Helvetica
TAI	Tierarzneimittelinformation = Fachinformation und Packungsbeilage
TAMV	Verordnung vom 18. August 2004 über die Tierarzneimittel (Tierarzneimittelverordnung, TAMV; SR 812.212.27)
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21)

VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
WL	Wegleitung

2 Einleitung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen von Zulassungsgesuchen für Tierarzneimittel in der Schweiz.

2.1 Rechtsgrundlagen

Die Anforderungen an die Einreichung von Zulassungsgesuchen basieren insbesondere auf folgenden Rechtsgrundlagen:

HMG

- Art. 9 Zulassung
- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 11 Zulassungsgesuch

VAM

- Art. 1
- Art. 2 Zulassungspflicht
- Art. 3 Zulassungsgesuch
- Art. 9 Zulassung

AMZV

1. Abschnitt: Allgemeine Bestimmungen

- Art. 1 Gegenstand
- Art. 2 Allgemeine Voraussetzungen

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

- Art. 7 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen
- Art. 8 Dokumentation über die Unbedenklichkeit
- Art. 9 Zusätzliche Dokumentation über die Unbedenklichkeit und über Rückstände bei Untersuchungen an Nutztieren
- Art. 10 Zulässigkeit pharmakologisch wirksamer Stoffe und Vorschlag der Absetzfristen
- Art. 11 Dokumentation über die vorklinischen und die klinischen Prüfungen

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

- Art. 12 Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial
- Art. 13 Fachinformation
- Art. 14 Packungsbeilage
- Art. 16 Ausnahmen

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

3 Zielsetzung

Sie dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung von Tierarzneimitteln einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Der Gesuchstellerin soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche von Swissmedic möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

4 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für die Abteilung Tierarzneimittel, Bereich Zulassung von Swissmedic für die Zulassung von Tierarzneimitteln. Die Beschreibung der einzureichenden Unterlagen ist nicht abschliessend. Swissmedic behält sich vor, gegebenenfalls weitere Unterlagen zu verlangen.

5 Beschreibung

5.1 Allgemeine Hinweise

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Dokumentation für die Einreichung und Zulassung von Tierarzneimitteln.

Die Gesuchsunterlagen müssen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, der *Notice to Applicants* (Volumen 6B), der jeweils gültigen Fassung des Arzneibuches (primär Ph. Eur. und Ph. Helv.), und den relevanten Richtlinien (Guidelines) der *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH) oder des europäischen *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP) entsprechen. In begründeten Fällen kann auf weitere Richtlinien, wie diejenigen der US Food and Drug Administration (FDA), referenziert werden. Zudem sind weitere Vorgaben relevant, die Swissmedic im Swissmedic Journal oder auf ihrer Webseite veröffentlicht. Abweichungen sind wissenschaftlich zu begründen. Relevante, wissenschaftliche Literatur ist unter dem entsprechenden Kapitel zu diskutieren und referenziert der Dokumentation beizulegen.

Die mit dem Gesuch beantragte Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Tierarzneimittels ist zu bewerten und zu begründen (Benefit-Risk Evaluation).

Eine nach den jeweils gültigen Empfehlungen der Europäischen Union gegliederte Dokumentation wird von Swissmedic akzeptiert. Vorbehalten bleiben die Bestimmungen betreffend Sprache und formale Anforderungen.

Arzneimittel-Muster für die analytischen Untersuchungen sind erst nach Aufforderung durch Swissmedic einzureichen.

Während der Gesuchsbearbeitung neu erworbene Erkenntnisse zu Aspekten der Wirksamkeit und Sicherheit sind laufend und unaufgefordert nachzureichen. Dabei darf es sich jedoch nicht um eine zeitverzögerte Aufbesserung einer unvollständig eingereichten Dokumentation handeln (keine „Rolling Submission“).

In diesem Sinne werden Daten zu klinischen Studien, die zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht final vorlagen, nicht als Nachreichung betrachtet. Die Einreichung solcher Unterlagen, die eine Neubeurteilung des ursprünglichen Gesuchs bedingen, haben dementsprechend in der Regel einen

Zeitzuschlag¹ bei der Gesuchsbearbeitung und eine mögliche Verrechnung des Mehraufwandes zur Folge².

Zulassungsgesuche, welche den nachfolgenden Bestimmungen ganz oder in Teilen nicht entsprechen, werden zur Nachbesserung zurückgewiesen.

5.2 Part I Formulare, Packungstexte, Expert Reports

5.2.1 I A + B Administrative Anforderungen und Arzneimittelinformation

Spezifische Angaben über die Form der einzureichenden Gesuchsunterlagen sind der Wegleitung *Formale Anforderungen H MV4* sowie dem zugehörigen Verzeichnis *Tabelle einzureichende Unterlagen H MV4* zu entnehmen.

Die Tierarzneimittelinformation und die Packmitteltexte müssen Swissmedic in einer der drei schweizerischen Amtssprachen eingereicht werden. Die übrigen administrativen Unterlagen, die Expert Reports (Part I C) sowie die Parts II-IV werden auch in englischer Sprache entgegengenommen. Mit der Übersetzung von Studien aus anderen als den erwähnten Sprachen sind die entsprechenden Arbeiten auch in der Originalsprache einzureichen.

Sämtliche Textelemente haben den Anforderungen nach Anhang 6 der AMZV (Anforderungen an die Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel) zu entsprechen.

Die Anforderungen an die Arzneimittelinformation sind ausserdem in der Wegleitung *Arzneimittelinformation Tierarzneimittel H MV4* beschrieben.

5.2.2 I C Expert Reports

Für jeden Teil der eingereichten Dokumentation (Parts II bis IV) ist ein Expertenbericht (Expert Report/Detailed and Critical Summary) zu erstellen.

Die Expertenberichte sollen aus einer kritisch wertenden Beurteilung sämtlicher in der eingereichten Dokumentation enthaltenen Unterlagen bestehen. Sie sollen von überschaubarem Umfang sein und dem Leser eine umfassende Beurteilung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit sowie der Vor- und Nachteile des Tierarzneimittels ermöglichen. Alle wichtigen Daten sind zusätzlich in einer Beilage in tabellarischer oder graphischer Form zusammenzustellen.

Sämtliche Aussagen in den Expertenberichten bzw. in den beigefügten Tabellen oder graphischen Darstellungen sind gemäss der Wegleitung *Formale Anforderungen H MV4* und *WL Guidance eDOK* zu referenzieren.

Die Expert Reports müssen von einer erfahrenen Fachperson mit entsprechender Ausbildung erarbeitet, datiert und unterzeichnet werden. Name, Tätigkeit und Qualifikationen dieser Fachperson sind in einem mit Datum versehenen Curriculum Vitae anzugeben.

¹ Siehe WL *Fristen Zulassungsgesuche H MV4*

² Siehe WL *Fristen Zulassungsgesuche H MV4* und GebV-Swissmedic

5.3 Part II Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation

5.3.1 II A Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Fertigprodukts

Qualitative Zusammensetzung

Name	Menge	Funktion	Referenz betreffend Qualität
Wirkstoff(e)			
Hilfsstoff(e)			

Kurze Beschreibung der Wirkstoffe und aller verwendeten Hilfsstoffe unter Angabe ihrer Funktion, sowie kurze Beschreibung des Behälters (inkl. Angabe der Materialien des Primärbehälters) und des Verschlusses und deren Funktionalität.

Terminologie

Die Benennung der Stoffe, welche in einem Arzneibuch aufgelistet sind, soll dem in der jeweiligen Arzneibuch-Monographie verwendeten Titel entsprechen. Für alle anderen Stoffe sind der internationale Freiname (*international non-proprietary name* (INN)) und die exakte wissenschaftliche Bezeichnung anzugeben. Für Stoffe, für welche dies nicht möglich ist, sind genaue Angaben zur Art der Herstellung und der Ausgangsstoffe zu machen. Bei Farbstoffen ist die E-Nummer anzugeben.

Quantitative Zusammensetzung

Die quantitative Zusammensetzung ist anzugeben. Für Substanzen, welche nicht chemisch definiert werden können, sind die internationalen Einheiten der biologischen Aktivität zu verwenden.

Pharmazeutische Entwicklung

Angaben zur pharmazeutischen Entwicklung des Tierarzneimittels (Begründung der Zusammensetzung, Entwicklung der Formulierung, der Wahl des Packmittels und des Herstellungsprozesses, sowie eine Schlussfolgerung). Begründung von allfälligen Herstellungs- oder Stabilitätszuschlägen. Detaillierte Angaben zur in-vitro-Dissolution, Konservierungsmittelbelastungstests, Unterlagen zur Teilbarkeit, falls relevant.

5.3.2 II B Beschreibung des Herstellungsprozesses

Name, Adresse und Verantwortlichkeit jedes Herstellers sind zu nennen. Die Herstellungsformel für die vorgesehene(n) Chargengrösse(n), einschliesslich der Hilfsstoffe, die während der Herstellung entfernt werden, ist anzugeben.

Die Beschreibung des Herstellungsprozesses (als Fließschema und in Worten) soll Angaben über alle Inprozesskontrollen (mit den Akzeptanzlimiten) enthalten, sowie eine Liste der eingesetzten Maschinen und Geräte nach Typ und Kapazität.

Validierungsunterlagen über kritische Herstellungsschritte anhand von drei kommerziellen Chargen sind einzureichen. Wenn noch keine kommerziellen Chargen hergestellt worden sind, ist der Validierungsplan einzureichen. Es können auch andere anerkannte Prinzipien, die in Guidelines der EMA beschrieben werden, zum Einsatz kommen, wenn eine wissenschaftliche Begründung vorliegt. Für sterile Arzneimittel detaillierte Angaben über die angewandten Sterilisierungs- und/oder aseptischen Verfahren.

5.3.3 II C Ausgangsstoffe

5.3.3.1 II C 1 Wirkstoff

Diese Unterlagen sollen nach Möglichkeit in Form eines europäischen Drug Master Files (DMF) oder eines *Certificates of Suitability* des European Directorate for the quality of medicines and healthcare (EDQM) eingereicht werden. Diese Dokumentation kann auch in Form des CTD-Formats eingereicht werden.

Spezifikationen und Analysemethoden für die Wirkstoffe (inkl. Validierungsunterlagen) betreffend Identität, Reinheit, Gehalt und weiterer Qualitätsmerkmale sind anzugeben. Bei mehreren Wirkstoffherstellern ist von der Antragstellerin eine gemeinsame konsolidierte Wirkstoffspezifikation vorzulegen.

Zur ausführlichen Charakterisierung eines Wirkstoffes gehören auch:

- Arzneibuchname (falls relevant), genaue wissenschaftliche Bezeichnung (INN), Synonyme
- Strukturformel, Molekularformel, relative Molekularmasse, Chiralität
- Herstellungsadresse der Ausgangsmaterialien für die Wirkstoffsynthese, Name(n) und Adresse(n) des Herstellungsorts des Wirkstoffes, genaue Beschreibung der Herstellungs- und Reinigungsschritte mit Fließdiagramm, Re-Processing, inkl. Angaben über die In-Prozess-Kontrollen, Katalysatoren, Lösungsmittel, Reagenzien, Hilfsmaterialien, Angaben zum Primärbehältnis und den Lagerungsbedingungen
- Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte
- Beleg der chemischen Struktur, Angaben zu möglichen Isomeren und physikochemische Charakterisierung (Löslichkeit, physikalische Eigenschaften, polymorphe Formen, pKa- und pH-Werte u. a. m.), Primärstandards
- Angaben des Reinheitsprofils und der möglichen Nebenprodukte, Restlösungsmittel, analytische Testmethoden mit Detektionsgrenzen
- Prüfergebnisse einiger Chargen, Analysenzertifikate

Wirkstoffe mit Arzneibuch-Monografie

Bei Pharmakopöe-Substanzen kann sich der Gesuchsteller auf die entsprechende Monographie beziehen, wenn mit dieser die Qualität des verwendeten Materials mit genügender Sicherheit kontrolliert wird.

Wirkstoffe ohne Arzneibuch-Monografie

Es ist eine umfassende, eigene Monographie einzureichen mit zusätzlichen Prüfungen und Unterlagen über die Synthese des Wirkstoffs und über dessen Reinheitsprofil (wie bei einem neuen Wirkstoff).

Physikalisch-chemische Eigenschaften mit Einfluss auf die Bioverfügbarkeit

Sämtliche physikalisch-chemischen Eigenschaften, welche die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes beeinflussen können, sind zu beschreiben (z.B. Kristallform, Löslichkeitskoeffizient, Partikelgrösse, pK/pH-Wert).

5.3.3.2 II C 2 Hilfsstoffe

Spezifikationen und Analysemethoden für sämtliche Hilfsstoffe (inkl. Validierungsunterlagen) betreffend Identität, Reinheit, Gehalt und weitere Qualitätsmerkmale sind anzugeben.

Insbesondere bei nicht in einem Arzneibuch beschriebenen und / oder neuen Hilfsstoffen sind zusätzlich Angaben zur Herstellung, Charakterisierung und Kontrollen mit einer Risikobewertung bezüglich Sicherheit (falls relevant) erforderlich.

5.3.3.3 II C 3 Behälter-Verschluss System

Wirkstoff

Es sind Angaben über das Behälter-Verschluss-System des Wirkstoffes zu machen.

Fertigprodukt

Es sind Angaben über die Behältermaterialien und deren Spezifikationen (gegebenenfalls genügt ein Hinweis auf die entsprechende Pharmakopöe) zu machen und Unbedenklichkeitsbestätigungen, nötigenfalls Analysemethoden für die Behältermaterialien und Zeichnungen (inkl. Angaben der Dimensionen) einzureichen.

Validierungsunterlagen betreffend die Eignung des gewählten Behälters, Chargenergebnisse.

5.3.3.4 II C 4 Stoffe biologischen Ursprungs

Die Herkunft und Herstellung biologischer Ausgangsmaterialien soll beschrieben werden. Die Herstellungsstrategie, Aufreinigungsprozesse inklusive Validierung und die Inprozesskontrollen sind ebenfalls anzugeben. Bei Ausgangsstoffen menschlichen oder tierischen Ursprungs sind Angaben gemäss Ph. Eur. Monographie 5.2.8. "Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products" zu machen, falls relevant; idealerweise wird ein TSE certificate of Suitability des EDQM vorgelegt.

5.3.4 II D Kontrolle von Zwischenprodukten

Falls erforderlich.

5.3.5 II E Kontrolle des Fertigproduktes

Die Freigabespezifikation und ihre Begründung sind einzureichen. Prüfungen, welche nicht routinemässig an jeder Charge, sondern in grösseren Abständen durchgeführt werden, sind zu kennzeichnen und die Intervalle zu beziffern.

Allgemeine Eigenschaften des Fertigprodukts

Prüfungen allgemeiner Produkteigenschaften sind immer als Teil der Spezifikation anzugeben, dazu zählen z.B. Aussehen, Geruch, Dichte, pH.

Identifikation und Gehaltsbestimmung des Wirkstoffes

Die maximale akzeptierte Abweichung des Wirkstoffgehalts beträgt $\pm 5\%$ des Nominalwertes. Grössere Abweichungen sind zu begründen.

Identifikation und Gehalt von Hilfsstoffen

Bei Konservierungsmitteln, Antioxidantien und anderen Hilfsstoffen, welche die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes beeinflussen, sind die Aufnahme eines Identifikationstests und die Prüfung der Gehaltsbestimmung erforderlich.

Sicherheitsprüfungen

Die Überprüfung der Sterilität und des Gehalts an bakteriellen Endotoxinen sind in die Spezifikation des Fertigprodukts aufzunehmen, wenn es zur Sicherstellung der Qualität erforderlich ist (z.B. Parenteralia).

Die Analysemethoden bezüglich Identität, Reinheit, Gehalt, allgemeiner und spezieller galenischer Merkmale (z.B. Dissolution) sowie gegebenenfalls weitere Prüfungen, z.B. Identität von Farbstoffen, Gehalt von antimikrobiellen Stoffen, Antioxidantien, Konservierungsmitteln sind zu beschreiben. Validierungsunterlagen sind, wo erforderlich, einzureichen. Die verwendeten Referenzstandards sind zu beschreiben.

Analysenzertifikate von mindestens 3 Chargen, welche gemäss Freigabespezifikation geprüft wurden, sind mit Angabe von Herstellungsdatum, Ort der Herstellung, Chargengrösse und Art der Chargen anzugeben.

5.3.6 II F Stabilitätsunterlagen

5.3.6.1 II F 1 Stabilität des Wirkstoffes

Angaben über die geprüften Chargen mit Chargennummer, Herstelldatum und Chargengrösse, Prüfbedingungen, tabellarische Auflistung der Testergebnisse, Schlussfolgerungen (Re-Test-Frist, Lagerbedingungen).

5.3.6.2 II F 2 Stabilität des Fertigproduktes

Angaben über die geprüften Chargen mit Chargennummer, Herstelldatum, Art der Charge und deren Chargengrösse, Versuchsanordnung (Behälter, Lagerungsbedingungen, Prüfmethode usw.); Spezifikation am Ende der Haltbarkeitsfrist (shelf-life specification); Prüfungsergebnisse; Auswertung und Antrag bezüglich Haltbarkeitsfrist und Lagerungsvermerk. Gegebenenfalls sind Ergebnisse der Haltbarkeitsprüfung nach Anbruch einer Packung oder nach der Rekonstitution in eine anwendungsfertige Zubereitung vorzulegen; Auswertung und Antrag bezüglich Aufbrauchfrist, Angaben zu fortlaufenden Stabilitätsstudien („post-approval stability commitment“).

Bei allen Tierarzneimitteln in Mehrfachdosenbehältnissen ist die Aufbrauchfrist nach Entnahme der ersten Dosis durch Resultate aus experimentellen Untersuchungen an mindestens einer neuen und einer Charge gegen Ende der Laufzeit zu belegen. Dabei ist nachzuweisen, dass unter Anwenderbedingungen und innerhalb der Aufbrauchfrist die chemische Stabilität der Wirkstoffe und der Konservierungsmittel sowie die Sterilität gewährleistet sind.

Die Wahl und Anzahl der geprüften Chargen wie die Prüfbedingungen richten sich nach den Angaben der entsprechenden Guidelines. Zum Zeitpunkt der Gesucheinreichung müssen mindestens Ergebnisse über sechs Monate der Langzeitprüfung und die Resultate nach Entnahme der ersten Dosis einer neuen Charge vorliegen. Die Ergebnisse sind durch Resultate aus Stress-Tests und der Photostabilität (falls relevant) zu ergänzen. Der Abschlussbericht der Langzeitprüfung und die

Resultate nach Entnahme der ersten Dosis einer Charge gegen Ende der Laufzeit werden in der Regel als Auflage nach Zulassung verlangt.

5.3.7 II G weitere Informationen

Dieser Teil enthält Daten, welche nicht in den vorangehenden Teilen berücksichtigt worden sind, zum Beispiel bei Arzneimittelvormischungen Unterlagen zur Homogenität im Futter, Transportstabilität, Kompatibilität mit Futter, Stabilität im Futter oder für andere Tierarzneimittel gegebenenfalls Daten zur Virussicherheit.

5.4 Part III Unterlagen zur Sicherheit und zu den Rückständen

Die Studien in Bezug auf Sicherheit und Rückstände müssen folgende Informationen enthalten:

1. Beschreibung der In-vitro-Systeme bzw. der Versuchstiere (Art, Stamm, Geschlecht, Alter, Gewicht usw.);
2. Wirkstoff (Name, Code-Nr., Chargen-Nr., Qualität usw.);
3. Versuchsbedingungen (z.B. Ernährungs- und Haltungsbedingungen der Versuchstiere);
4. Resultate.

Die Studien sind in Form von datierten und unterzeichneten Berichten der betreffenden Prüfeinrichtungen einzureichen.

5.4.1 III A Sicherheit

5.4.1.1 III A 1 Angaben zum untersuchten Wirkstoff

Ausführliche Angaben zum untersuchten Wirkstoff (international gebräuchliche Bezeichnung(en), therapeutische und pharmakologische Klassifizierung, Synonyme, Struktur- und Molekularformel, Reinheit, physikalische Eigenschaften) müssen vorliegen.

5.4.1.2 III A 2 Pharmakodynamik / Pharmakokinetik

Die zur Dokumentation der Unbedenklichkeit relevanten pharmakologischen Studien (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik) können z.T. identisch sein mit Studien in Part IV der Dokumentation.

5.4.1.3 III A 3 Toxikologische Studien

Unterlagen sind vorzulegen zur:

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung (Akute Toxizität)
2. Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung (Subakute bis chronische Toxizität)
3. Verträglichkeit bei den Zieltierarten, sofern für die Sicherheit relevant (diese Studien können z.T. identisch sein mit Studien in Teil IV der Dokumentation)
4. Reproduktionstoxikologie, inkl. Entwicklungstoxizität
 - Fertilitätsstudie
 - Embryotoxizität, Fötotoxizität, inkl. Teratogenität
5. Mutagenität
6. Kanzerogenität

5.4.1.4 III A 4 Andere Studien

Dokumentiert werden müssen alle Studien, die für die Evaluation der Sicherheit des Tierarzneimittels relevant sind:

1. Spezielle Studien (Immunotoxizität, endokrine Funktionstests, Leber- und Nierenfunktionstests, Effekte auf Enzyme, Neurotoxizität, Hautsensibilisierung, Augenirritation etc.)
2. Beobachtungen am Menschen
3. Potentielle mikrobiologische Einflüsse von Rückständen
 - auf die menschliche Darmflora;
 - auf Organismen und Mikroorganismen, die in der Lebensmittelherstellung verwendet werden;
4. Studien an Metaboliten oder anderen Substanzen

5.4.1.5 III A 5 Anwendersicherheit

Angaben zu folgenden Themen sind vorzulegen:

Exposition, Nebenwirkungen, Risikoabschätzung, Risikomanagement

5.4.1.6 III A 6 Ökotoxizität

Angaben sind vorzulegen über:

1. Das Ausmass der möglichen Umweltkontamination durch das Tierarzneimittel, seine(n) Wirkstoff(e) oder relevante Metaboliten.
2. Spezifische Untersuchungen (nur falls nötig):
 - Schicksal und Verhalten im Boden
 - Schicksal und Verhalten in Wasser und Luft
 - Wirkungen auf Wasserorganismen
 - Wirkungen auf andere Organismen

5.4.2 III B Rückstände

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

Die Gesuchstellerin hat aufgrund der festgelegten Rückstandshöchstgehalte³ und der vorgelegten Rückstandsunterlagen für sämtliche beanspruchten Zieltierarten (Nutztiere) Absetzfristen für Lebensmittel tierischen Ursprungs vorzuschlagen. Diese vorgeschlagenen Absetzfristen müssen übereinstimmen mit den in den Arzneimittelinformationstexten angegebenen Absetzfristen.

5.4.2.1 III B 1 Angaben zum untersuchten Wirkstoff

Es sind ausführliche Angaben zum untersuchten Wirkstoff und zu den in den Versuchen eingesetzten Formulierungen (vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung, Chargennummer[n], Reinheit) vorzulegen. Bei radioaktiv markierten Substanzen ist die spezifische Aktivität und «radio-purity» sowie die Stellung des markierten Atoms im Molekül anzugeben.

³ Verordnung des EDI über die Höchstgehalte für Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen und von Futtermittelzusatzstoffen in Lebensmitteln tierischer Herkunft (VRLtH; SR 817.022.13)

5.4.2.2 III B 2 Rückstandsstudien

1. Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung)
2. Elimination von Rückständen
3. Rückstandshöchstgehalte
4. Absetzfristen

5.4.2.3 III B 3 Analysenmethoden

5.5 Part IV Unterlagen zur Vorklinik und zur Klinik

5.5.1 IV A Vorklinik

5.5.1.1 IV A 1 Pharmakologie

1. Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus, erwünschte therapeutische Effekte, pharmakologische Nebenwirkungen)
2. Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung bei den Zieltierarten) mit Diskussion der verwendeten Methoden, der pharmakokinetischen Modelle und Parameter
 - Bioverfügbarkeit und gegebenenfalls Bioäquivalenz

5.5.1.2 IV A 2 Resistenz

Es sind aktuelle Unterlagen zum Auftreten und zur Verbreitung resistenter Organismen vorzulegen. Die Resistenzmechanismen sind zu identifizieren und zu beschreiben. Strategien zur Verhütung oder Minimierung einer Selektion von Resistenz im Rahmen der Behandlung von Infektionen sind zu diskutieren.

5.5.1.3 IV A 3 Verträglichkeit bei der / den Zieltierart(en)

Die systemische und lokale Verträglichkeit ist zu diskutieren.

5.5.2 IV B Klinik

Es sind die Ergebnisse sämtlicher durchgeführten Studien vorzulegen. Jeder Studie ist eine knappe und präzise Zusammenfassung voranzustellen.

Für jeden Versuch sind Angaben zu machen über die Tiere jeder Behandlungsgruppe (Anzahl, Art, Alter, Haltungsbedingungen), über das verwendete Tierarzneimittel (vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung) sowie über die durchgeführte(n) Behandlung(en).

Die Kriterien für die Beurteilung der Wirksamkeit sind aufzuzeigen und zu diskutieren. Die Methoden für die Erstellung einer Diagnose sind zu beschreiben.

Die Resultate sind statistisch auszuwerten.

Alle in den Versuchen aufgetretenen Nebenwirkungen sind zu dokumentieren und zu diskutieren.

Jede Studie ist mit Datum, Unterschrift, Name und Qualifikation des (der) Untersucher(s) und der Institution(en) zu versehen.

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
1.2	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.0	Umsetzung HMV4	ps/fg