

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Geltungsbereich .....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Mitgeltende Dokumente .....</b>	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Allgemeine Hinweise .....</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Part I Administrative Unterlagen .....</b>	<b>3</b>
5.1	I A + B Administrative Anforderungen und Arzneimittelinformation .....	3
5.2	I C Expert Reports .....	3
<b>6</b>	<b>Part II Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation .....</b>	<b>4</b>
6.1	II A Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Fertigprodukts .....	4
6.2	II B Beschreibung des Herstellungsprozesses .....	4
6.3	II C Ausgangsstoffe .....	4
6.3.1	II C 1 Wirkstoff .....	4
6.3.2	II C 2 Hilfsstoffe .....	5
6.3.3	II C 3 Behälter-Verschluss System .....	5
6.3.4	II C 4 Stoffe biologischen Ursprungs.....	6
6.4	II D Kontrolle von Zwischenprodukten .....	6
6.5	II E Kontrolle des Fertigproduktes.....	6
6.6	II F Stabilitätsunterlagen .....	7
6.6.1	II F 1 Stabilität des Wirkstoffes .....	7
6.6.2	II F 2 Stabilität des Fertigproduktes .....	7
6.7	II G weitere Informationen .....	7
<b>7</b>	<b>Part III Unterlagen zur Sicherheit und zu den Rückständen .....</b>	<b>8</b>
7.1	III A Sicherheit .....	8
7.1.1	III A 1 Angaben zum untersuchten Wirkstoff .....	8
7.1.2	III A 2 Pharmakodynamik / Pharmakokinetik.....	8
7.1.3	III A 3 Toxikologische Studien.....	8
7.1.4	III A 4 Andere Studien.....	8
7.1.5	III A 5 Anwendersicherheit .....	8
7.1.6	III A 6 Ökotoxizität .....	8
7.2	III B Rückstände .....	9
7.2.1	III B 1 Angaben zum untersuchten Wirkstoff .....	9
7.2.2	III B 2 Rückstandsstudien .....	9
7.2.3	III B 3 Analysenmethoden.....	9
<b>8</b>	<b>Part IV Unterlagen zur Vorklinik und zur Klinik .....</b>	<b>9</b>
8.1	IV A Vorklinik .....	9
8.1.1	IV A 1 Pharmakologie .....	9
8.1.2	IV A 2 Resistenz .....	9

8.1.3	IV A 3 Verträglichkeit bei der / den Zieltierart(en).....	9
8.2	IV B Klinik.....	9

### Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Ohne Versionsänderung angepasst	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum (Kürzel) Autor/in
		05.07.17	Umwandlung der Wegleitung in Word 2013 und neue Dokumentenbezeichnung	tsj
02	18.01.16		<b>Die Wegleitung Einreichung von Zulassungsgesuchen für Tierarzneimittel wird an die strukturellen und inhaltlichen Änderungen der Notice to Applicants (Teil II) angepasst.</b>	mem
01	18.03.15		<b>Überführung in aktuelle QM-Vorlage. Für die allgemeinen formalen Anforderungen wird auf die Wegleitung <i>Formale Anforderungen</i> und das dazugehörige Verzeichnis <i>Tabelle Einzureichende Unterlagen</i> verwiesen.</b>	lac
-	31.01.02		Ersterstellung	-

## 1 Einleitung und Zielsetzung

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

## 2 Geltungsbereich

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

## 3 Mitgeltende Dokumente

### Dokumentenidentifikation

[ZL000\\_00\\_001d\\_WL\\_Formale Anforderungen](#)

[ZL000\\_00\\_002d\\_VZ\\_Tabelle einzureichende Unterlagen](#)

[ZL000\\_00\\_033d\\_MB Erläuterungen zur Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel](#)

[ZL000\\_00\\_006d\\_WL Fristen Zulassungsgesuche](#)

## 4 Allgemeine Hinweise

Die in dieser Wegleitung beschriebenen Unterlagen bilden für Swissmedic die Grundlage zur Beurteilung eines Gesuches.

- Die Gesuchsunterlagen müssen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, der *Notice to Applicants* (Volumen 6B), der jeweils gültigen Fassung des Arzneibuches, relevanten Richtlinien (Guidelines) der *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)*, des europäischen *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)* sowie der US Food and Drug Administration (FDA) oder weiteren Richtlinien entsprechen. Des Weiteren sind auch spezifische Qualitätsrichtlinien 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 Präparates ist zu bewerten und zu begründen.
- Zulassungsgesuche, welche den nachfolgenden Bestimmungen ganz oder in Teilen nicht entsprechen, werden zur Verbesserung zurückgewiesen.
- Eine nach den jeweils gültigen Empfehlungen der Europäischen Union gegliederte Dokumentation wird vom Institut akzeptiert. Vorbehalten bleiben die Bestimmungen betreffend Amtssprache und formale Anforderungen.
- Arzneimittel-Muster für die analytischen Untersuchungen sind erst nach Aufforderung durch das Institut 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 eines unvollständig eingereichten Dossiers handeln (keine „Rolling Submission“).
- In diesem Sinne werden Daten zu klinischen Studien, die zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht final vorlagen, nicht als Nachreichung anerkannt. Nachreichungen, die eine Neubeurteilung des ursprünglichen Gesuchs bedingen, haben in der Regel einen Zeitzuschlag<sup>1</sup> bei der Gesuchsbearbeitung und eine mögliche Verrechnung des Mehraufwandes zur Folge<sup>2</sup>.

## 5 Part I Administrative Unterlagen

### 5.1 I A + B Administrative Anforderungen und Arzneimittelinformation

Bitte entnehmen Sie der Wegleitung *Formale Anforderung* sowie dem zugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzureichende Unterlagen*, in welcher Form die Gesuchsunterlagen einzureichen sind.

Arzneimittelinformation und Packungstexte müssen in einer schweizerischen Amtssprache 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.

Die Abfassung der Arzneimittelinformation hat gemäss den Anforderungen nach Anhang 6 (Anforderungen an die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel) der Arzneimittel-Zulassungsverordnung<sup>3</sup> (AMZV) zu erfolgen.

Die Anforderungen an die Arzneimittelinformation sind ausserdem im Merkblatt *Erläuterungen zur Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel* beschrieben.

### 5.2 I C Expert Reports

Für jeden Teil der eingereichten Dokumentation (Parts II bis IV) ist ein Expertenbericht (Expert Report) 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 der Qualität, der Sicherheit und Wirksamkeit sowie der Vor- und Nachteile des Produktes ermöglichen. Alle wichtigen Daten sind zusätzlich in einer Beilage in tabellarischer oder graphischer Form zusammenzustellen.

Sämtliche Aussagen in den Expert Reports bzw. in den beigefügten Tabellen oder graphischen Darstellungen sind zu referenzieren mit Angabe des Bandes und der Seitenzahl der Dokumentation bzw. bei eDok mit Angabe von Part und Dokument.

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.

<sup>1</sup> Siehe Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche

<sup>2</sup> Siehe Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche und Arzneimittelverordnung ([VAM; SR 812.212.21](#))

<sup>3</sup> [SR 812.212.22](#)

## 6 Part II Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation

### 6.1 II A Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Fertigprodukts

#### Qualitative Zusammensetzung

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

Kurze Beschreibung des Wirkstoffes 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, falls nötig.

#### Terminologie

Die Benennung der Stoffe, welche in einem Arzneibuch aufgelistet sind, soll den Titeln der jeweiligen Arzneibuch-Monographien entsprechen. Für alle anderen Stoffe ist der internationale Freiname (*international non-proprietary name* (INN)) und die exakte wissenschaftliche Bezeichnung anzugeben. Für Stoffe, wo 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 Präparats (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.

### 6.2 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.

### 6.3 II C Ausgangsstoffe

#### 6.3.1 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 Analysenmethoden 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).

**6.3.2 II C 2 Hilfsstoffe**

Spezifikationen und Analysenmethoden 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.

**6.3.3 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 Analysenmethoden für die Behältermaterialien und Zeichnungen (inkl. Angaben der Dimensionen) einzureichen.

Validierungsunterlagen betreffend die Eignung des gewählten Behälters, Chargenergebnisse.

#### **6.3.4 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.

#### **6.4 II D Kontrolle von Zwischenprodukten**

Falls erforderlich.

#### **6.5 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 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 aufzunehmen, wenn es zur Sicherstellung der Qualität des Fertigprodukts erforderlich ist (z.B. Parenteralia).

Die Analysenmethoden 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.

## **6.6 II F Stabilitätsunterlagen**

### **6.6.1 II F 1 Stabilität des Wirkstoffes**

Angaben über die geprüften Chargen mit Chargennummern, Herstelldaten und Chargengrössen, Prüfbedingungen, tabellarische Auflistung der Testergebnisse, Schlussfolgerungen (Re-Test-Frist, Lagerbedingungen)

### **6.6.2 II F 2 Stabilität des Fertigproduktes**

Angaben über die geprüften Chargen mit Chargennummern, Herstelldaten, Art der Chargen und deren Chargengrössen, Versuchsanordnung (Behälter, Lagerungsbedingungen, Prüfmethode usw.); Spezifikationen am Ende der Haltbarkeitsfrist (shelf-life specifications); 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. Bei allen Präparaten in Mehrfachdosenbehältnissen ist die Aufbrauchfrist nach Entnahme der ersten Dosis durch Resultate aus experimentellen Untersuchungen an mindestens einer neuen und einer alten Charge gegen Ende der Laufzeit zu belegen, mit welchen nachgewiesen wird, 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 sowohl die Prüfbedingungen richten sich nach den Angaben der entsprechenden Guidelines. Bei Erst-Einreichung der Unterlagen müssen Ergebnisse über mindestens sechs Monate der Langzeitprüfung vorliegen. Die Ergebnisse sind durch Resultate aus Stress-Tests und der Photostabilität (falls relevant) zu ergänzen. Der Abschlussbericht der Langzeitprüfung wird in der Regel als Auflage nach Zulassung verlangt.

Angaben zu fortlaufenden Stabilitätsstudien.

## **6.7 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 Arzneimittel gegebenenfalls Daten zur Virussicherheit.

## **7 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.

### **7.1 III A Sicherheit**

#### **7.1.1 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.

#### **7.1.2 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.

#### **7.1.3 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. Teratogenität
  - Fertilitätsstudie
  - Embryotoxizität, Fötotoxizität, inkl. Teratogenität
5. Mutagenität
6. Kanzerogenität

#### **7.1.4 III A 4 Andere Studien**

Dokumentiert werden müssen alle Studien, die für die Evaluation der Sicherheit des Produktes 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

#### **7.1.5 III A 5 Anwendersicherheit**

Angaben zu folgenden Themen sind vorzulegen:

Exposition, Nebenwirkungen, Risikoabschätzung, Risikomanagement

#### **7.1.6 III A 6 Ökotoxizität**

Angaben sind vorzulegen über:

1. Das Ausmass der möglichen Umweltkontamination durch das Produkt, 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

## 7.2 III B Rückstände

Bei Arzneimitteln für Nutztiere ist zu belegen, dass die Wirkstoffe in der Lebensmittelgesetzgebung geregelt sind und keine verbotenen Substanzen verwendet werden.

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

### 7.2.1 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.

### 7.2.2 III B 2 Rückstandsstudien

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

### 7.2.3 III B 3 Analysenmethoden

## 8 Part IV Unterlagen zur Vorklinik und zur Klinik

### 8.1 IV A Vorklinik

#### 8.1.1 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

#### 8.1.2 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.

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

Die systemische und lokale Verträglichkeit ist zu diskutieren.

### 8.2 IV B Klinik

Es sind die Ergebnisse sämtlicher durchgeführter 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 Präparat (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.