



**ÖFFENTLICHER BEURTEILUNGSBERICHT
(gemäß § 34 Abs. 1a Nr. 2 AMG)**

Colistinsulfat 100

Zulassungsnummer: 401583.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	401583.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Colistinsulfat 100, 1000 mg/g, Pulver zum Eingeben
Antragsteller	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta
Wirkstoff(e)	Colistinsulfat
ATC-vet Code	QA07AA10
Zieltierart(en)	Rind (Kalb), Schwein, Huhn
Anwendungsgebiete	Zur Behandlung von Darmerkrankungen bei Kälbern, Schweinen und Hühnern, welche durch nicht invasive, gegenüber Colistin empfindliche <i>E. coli</i> verursacht werden. <i>Behandlung und Metaphylaxe</i> Das Vorliegen einer Erkrankung in der Herde sollte vor Einleitung einer metaphylaktischen Behandlung festgestellt werden.
Datum der Zulassung	12.03.2012
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels unter Verwendung anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials (bibliografische Unterlagen) gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG

Abschnitt 2

Die Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics, abgekürzt SPC) ist auf der Homepage des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (www.bvl.bund.de) abrufbar.

Abschnitt 3

ÖFFENTLICHER BEURTEILUNGSBERICHT gemäß § 34 Abs. 1a Nr. 2 AMG

I. WISSENSCHAFTLICHE ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die die gleich bleibende Qualität des Arzneimittels sicherstellen.

Die Verträglichkeit des Arzneimittels wurde nachgewiesen; mögliche Nebenwirkungen werden in der SPC genannt.

Das Arzneimittel ist sicher für den Anwender, den Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, und für die Umwelt, wenn es bestimmungsgemäß angewendet wird. In der SPC sind geeignete Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung enthalten.

Die Wirksamkeit des Arzneimittels wurde für die in der SPC genannten Anwendungsgebiete belegt.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis fällt zugunsten der Zulassung aus.

II. QUALITÄT

A. Zusammensetzung

Das Arzneimittel enthält Colistinsulfat 1000 mg/g und keine weiteren Bestandteile.

Als Behältnisse werden Faltschachteln mit PE-Innenfutter und 500 g oder 1 kg Pulver verwendet. Die Angaben zum Behältnis und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

Die Wahl der Zusammensetzung ist gerechtfertigt.

Das Arzneimittel liegt in einer bekannten Darreichungsform vor. Die pharmazeutische Entwicklung ist ausreichend beschrieben und entspricht den einschlägigen EU-Leitlinien.

B. Herstellung

Das Arzneimittel wird entsprechend den Grundsätzen des Leitfadens für eine gute Herstellungspraxis (GMP) von einem zugelassenen Hersteller hergestellt.

Das Arzneimittel wird entsprechend den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und den einschlägigen Europäischen Leitlinien hergestellt.

C. Kontrolle des Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Colistinsulfat ist ein bekannter Wirkstoff, der im Europäischen Arzneibuch beschrieben ist. Der Wirkstoff wird entsprechend den Anforderungen des Leitfadens für eine gute Herstellungspraxis (GMP) hergestellt.

Die für den Wirkstoff festgesetzten Spezifikationen sind geeignet, die angemessene Qualität des Wirkstoffs sicherzustellen. Die vorgelegten Chargenergebnisse belegen die Einhaltung der Spezifikationen.

Es wurde auf Certificates of Suitability (CEP) Bezug genommen.

Spezielle Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs

In diesem Arzneimittel sind keine Substanzen tierischen Ursprungs enthalten oder werden bei der Herstellung verwendet, die unter den Anwendungsbereich der Europäischen Leitlinie „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ fallen.

D. Kontrolle der Zwischenprodukte

Es werden keine Zwischenprodukte hergestellt.

E. Kontrolle des Fertigprodukts

Die Freigabespezifikation für das Fertigprodukt umfasst alle relevanten Qualitätskriterien. Die festgelegten Prüfungen und Spezifikationen sind gerechtfertigt und zur Sicherstellung einer gleich bleibenden Qualität des Fertigprodukts geeignet.

Es wurden ausreichende Ergebnisse zur Validierung der verwendeten Prüfverfahren vorgelegt.

Untersuchungsergebnisse von mehreren Chargen des Fertigprodukts, die in der vorgesehenen Produktionsstätte hergestellt wurden, belegen, dass die Spezifikationen erfüllt werden.

F. Haltbarkeit

Die Untersuchungen zur Stabilität des Wirkstoffs wurden gemäß den einschlägigen EU-Leitlinien durchgeführt. Die Prüfergebnisse belegen die Stabilität des Wirkstoffs unter den festgesetzten Lagerungsbedingungen.

Die Stabilitätsprüfungen am Fertigprodukt wurden gemäß den gültigen EU-Leitlinien durchgeführt und belegen die festgesetzte Haltbarkeitsdauer unter den zugelassenen Lagerungsbedingungen.

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses von 14 Tagen und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Trinkwasserlösung von 24 Stunden wurde durch Haltbarkeitsergebnisse belegt.

G. Genetisch modifizierte Organismen

Entfällt.

H. Weitere Angaben

Entfällt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

Der Antragsteller hat bibliografische Daten eingereicht, die zeigen, dass Colistin, zur Gruppe der Polymyxine gehörend, durch Strukturveränderung und Funktionsstörung der äußeren Membran sowie der Zytoplasmamembran eine gegenüber gramnegativen Keimen (*Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*) bakterizide sowie antimykotische Wirkung besitzt.

Der Antragsteller hat auch bibliografische Daten eingereicht, die zeigen, dass Polymyxine Schleimhäute nur in geringem Umfang passieren. Aus diesem Grunde wird Colistinsulfat nach oraler Gabe zu weniger als 0,5% resorbiert. Ein nur sehr geringer Anteil (0,3%) des verabreichten Colistins wird in unveränderter, aktiver Form renal und biliär ausgeschieden (Untersuchung am Hund). Nach oraler Gabe wird der größte Teil der verabreichten Dosis im Darmkanal zu antibiotisch unwirksamen Molekülbruchstücken abgebaut.

Bei Neugeborenen sowie bei Darmerkrankungen ist allerdings eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

Toxikologische Versuche

Der Antragsteller hat bibliographische Daten eingereicht, die zeigen, dass Colistin (Base) eine moderate akute orale Toxizität bei Mäusen besitzt (LD50: 432 mg/kg KG). Nach wiederholter Verabreichung von Colistinsulfat über 26 Wochen wurden bei Ratten keine toxikologischen Effekte bis zu einer Dosis von 1000 mg/kg Futter festgestellt. Weiterhin zeigte Colistin weder reproduktionstoxische, noch teratogene Wirkungen bei Nagern. Ein genotoxisches sowie kanzerogenes Potential wird nicht angenommen.

Beobachtungen am Menschen

Der Antragsteller hat bibliografische Informationen eingereicht, die zeigen, dass Neurotoxizität nur bei Überdosierung oder fehlender Reduzierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftrat. Nach oraler Verabreichung von Colistinsulfat wurden weder systemische Toxizität, noch Beschwerden des Magen-Darm-Traktes festgestellt.

Anwendersicherheit

Die in der Produktliteratur aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind ausreichend, um die Sicherheit des Anwenders sicherzustellen.

Ökotoxizität

Die in der Produktliteratur aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind ausreichend, um die Sicherheit der Umwelt zu gewährleisten, wenn das Arzneimittel wie angegeben verwendet wird.

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Der Antragsteller legt keine eigenen Rückstandsuntersuchungen vor, sondern bezieht sich mit diesem bibliographischen Antrag auf bekanntes wissenschaftliches Erkenntnismaterial.

MRLs

Colistin ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 enthalten.

Der Markerrückstand ist Colistin.

Die folgenden MRL wurden festgelegt:

	Alle zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tierarten
Muskel	150 µg/kg
Leber	150 µg/kg
Nieren	200 µg/kg

Fett/Haut	150 µg/kg
Milch	50 µg/kg
Eier	300 µg/kg

Wartezeiten

Folgende Wartezeiten von für essbare Gewebe von Kalb, Schwein und Huhn bzw. Eier vom Huhn sind gerechtfertigt:

Kalb, Schwein, Huhn:	Essbare Gewebe	2 Tage
Huhn:	Ei	0 Tage

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

Der Antragsteller hat bibliografisches Erkenntnismaterial zu den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Colistinsulfat vorgelegt. Die Empfindlichkeit der beanspruchten Zielerreger gegenüber Colistinsulfat ist dokumentiert worden.

Zieltierverträglichkeit

Aus den vorgelegten Unterlagen kann abgeleitet werden, dass Colistinsulfat bei den Zieltierarten nach oraler Gabe im Allgemeinen gut verträglich ist. Nebenwirkungen, die auftreten können, werden in der Produktliteratur hinsichtlich Art, Schwere und Häufigkeit zutreffend wiedergegeben.

Resistenz

Der Antragsteller ist auf die Resistenzmechanismen eingegangen und hat bibliographische Daten zur Resistenzsituation vorgelegt. Angemessene Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in der Produktliteratur aufgenommen worden.

IV.B Klinische Studien

Der Antragsteller hat bibliografische Daten vorgelegt, die zeigen, dass Colistinsulfat zur Behandlung von Darminfektionen, welche durch Colistin-empfindliche *E. coli* und Salmonellen verursacht werden, in der empfohlenen Dosis bei den Zieltierarten wirksam ist

V. BEURTEILUNG DES NUTZEN-RISIKOVERHÄLTNISSSES

Die Daten, die mit dem Zulassungsdossier vorgelegt wurden, zeigen, dass, sofern das Tierarzneimittel so angewendet wird, wie in der SPC angegeben, das Nutzen-Risiko-

Verhältnis für die Zieltierart positiv ist. Die Qualität und Sicherheit für den Anwender, den Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen und für die Umwelt sind unter diesen Voraussetzungen akzeptabel.

Abschnitt 4

ÄNDERUNGEN NACH ERFOLGTER ZULASSUNG

Die Fachinformation und die Packungsbeilage werden aktualisiert, sofern sich neue Informationen hinsichtlich der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels ergeben.

Die Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics - SPC) ist auf der Homepage des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (www.bvl.bund.de) abrufbar.

Dieser Abschnitt enthält Informationen über wesentliche Änderungen, die nach der Zulassung vorgenommen wurden und für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit dieses Tierarzneimittels von Bedeutung sind.

Bisher sind keine wesentlichen Änderungen erfolgt.