



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

**Isofluran CP**

**Zulassungsnummer:**

**V7005232.00.00**

## Abschnitt 1

### ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	V7005232.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Isofluran CP, 1 ml, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation
Antragsteller	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf
Wirkstoff(e)	Isofluran
ATC-vet Code	QN01AB06
Zieltierart(en)	Pferd, Hund, Katze, Ziervögel einschließlich Brieftaube, Reptilien (mit Ausnahme von Wasserschildkröten), Ratte, Maus, Hamster, Chinchilla, Wüstenrennmaus, Meerschweinchen, Frettchen und Schweine (Ferkel bis 7. Lebenstag)
Anwendungsgebiete	Pferd, Hund, Katze, Ziervögel einschließlich Brieftaube, Reptilien (mit Ausnahme von Wasserschildkröten), Ratte, Maus, Hamster, Chinchilla, Wüstenrennmaus, Meerschweinchen, Frettchen: Zur Einleitung und Erhaltung einer Allgemeinnarkose.  Ferkel (bis 7. Lebenstag): Zur Allgemeinanästhesie während der Kastration von männlichen Ferkeln in Verbindung mit der präoperativen Gabe eines geeigneten Analgetikums zur Linderung postoperativer Schmerzen.
Datum der Zulassung	11.01.2022
Art des Antrags	Zulassung eines Tierarzneimittels nach § 24b Abs. 2 Satz 6 und 7 AMG unter Verwendung der Ergebnisse geeigneter klinischer oder vorklinischer Versuche

## Abschnitt 2

Die Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics, abgekürzt SPC) ist auf der Homepage des von PharmNet.Bund unter Arzneimittel-Informationssystem (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) abrufbar.

## Abschnitt 3

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

#### I. WISSENSCHAFTLICHE ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Die Herstellung und Prüfung des Tierarzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die die gleichbleibende Qualität des Tierarzneimittels sicherstellen.

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

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei den Zieltierarten nachgewiesen, geringfügige Nebenwirkungen werden in der SPC genannt.

Das Tierarzneimittel 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.

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

## **II. QUALITÄT**

### **A. Zusammensetzung**

Das Arzneimittel enthält den Wirkstoff Isofluran 1 ml /ml.

Das Behältnis ist eine Braunglasflasche mit 100 ml und 250 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation mit Schraubverschluss.

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 der Ausgangsstoffe**

Der Wirkstoff Isofluran 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.

Untersuchungsergebnisse und/oder ein vom European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) ausgestelltes Eignungszertifikat (Certificate of Suitability, CEP) wurden vorgelegt. Die Einhaltung der Anforderungen der Europäischen Leitlinie „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ wurde belegt.

### **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 gleichbleibenden 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.

## **G. Weitere Angaben**

Nicht zutreffend.

# **III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG**

Bei dem vorliegenden Antrag handelt es sich um einen Antrag zur Zulassungserweiterung (zusätzliche Tierart, Ferkel bis zum 7. Lebensstag) nach § 24b Abs. 2 Satz 6 und 7 AMG. Studien zur Sicherheit des Arzneimittels sind demnach nicht erforderlich.

Rückstandsstudien wurden nicht durchgeführt. Stattdessen wurden für theoretische Berechnungen des Verbraucherrisikos bibliografische Daten zum Metabolismus und zur Rückstandskinetik zu Hilfe genommen.

Vor dem Hintergrund der Zulassungserweiterung und aus Gründen der Harmonisierung wurden die angegebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aktualisiert und erweitert. Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind angemessen, um die Sicherheit des Arzneimittels für Anwender/Umwelt/Verbraucher zu gewährleisten.

## **III.A Sicherheitsversuche**

### **Anwendersicherheit**

Der Antragsteller hat im Rahmen einer Zulassungserweiterung (zusätzliche Tierart, Ferkel bis zum 7. Lebensstag) eine Bewertung der Anwendersicherheit eingereicht, die der aktuellen Richtlinie zur Bewertung der Anwendersicherheit für Tierarzneimittel des Ausschusses für Tierarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur entspricht (Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products; EMA/CVMP/543/03-Rev.1). Der Antragsteller zitiert aktuelle Quellen aus dem Forschungsfeld und präsentiert eine valide Risikocharakterisierung und -kommunikation. Die hieraus resultierenden und in der Produktliteratur aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind ausreichend, um die Sicherheit des Anwenders sicherzustellen.

## Umweltrisikobewertung

Vorgelegt wurden eine Phase I Umweltbewertung entsprechend den CVMP/VICH-Leitfäden sowie eine Diskussion der Umweltauswirkungen speziell in Hinblick auf das Treibhausgas- und Ozonabbaupotential von Isofluran nach der Anwendung zur Ferkelkastration.

### Phase I:

Die Umweltrisikobewertung kann in Phase I beendet werden und es ist keine Phase II Prüfung erforderlich, da die Verbindung einen hohen Dampfdruck aufweist und deshalb direkt in die Atmosphäre entweicht und somit kein Eintrag auf den Boden stattfindet. Somit ist die berechnete Umweltkonzentration (PEC)<sup>1</sup> im Boden ( $PEC_{\text{soil initial}} = 0 \mu\text{g/kg}$ ) kleiner als  $100 \mu\text{g/kg}$ .

Da Isofluran ein Treibhausgas- und Ozonabbaupotential aufweist, wurde eine Diskussion der Umweltauswirkungen nach der Anwendung zur Ferkelkastration durchgeführt.

Dabei wurde festgestellt, dass die im Humanbereich freigesetzten Mengen, die Mengen, die sich durch die Anwendung zur Ferkelkastration ergeben, deutlich überschreiten. Gleichwohl wird empfohlen, während der Narkose Apparaturen zu verwenden, die sicherstellen, dass gasförmiges Isofluran nicht in die Atmosphäre entweicht, sondern an Aktivkohle adsorbiert wird.

### Schlussfolgerungen

Aufgrund der eingereichten Daten kann die Umweltrisikobewertung in der Phase I beendet werden. Es ist nicht zu erwarten, dass das Tierarzneimittel ein unvertretbares Risiko für die Umwelt darstellt, wenn es nach den Vorschriften der Fachinformation angewendet wird.

## III.B Rückstandsdokumentation

### Rückstandsstudien

Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, da es sich um eine Erweiterung mit Hilfe von bibliografischen Daten (Angaben aus dem summary report) zu Metabolismus und zur Rückstandskinetik handelt.

---

<sup>1</sup> PEC : Predicted environmental concentration (berechnete Umweltkonzentration)

## MRLs

Isofluran ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 gelistet.

Die folgenden MRL wurde festgelegt:

Pharmakologisch wirksamer Stoff	Marker-rückstand	Tierart(en)	Rückstands-höchstmenge(n)	Sonstige Vorschriften	Therapeu-tische Einstufung
Isofluran	Nicht zutreffend	Equiden	Keine Rückstands-höchstmenge(n) erforderlich	Für Inhalations-anwendungen	Allgemein-anästhetikum
		Schweine	Keine Rückstands-höchstmenge(n) erforderlich	Für Inhalations-anwendungen bei bis zu 7 Tage alten Ferkeln	

## Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, ist eine Wartezeit für essbare Gewebe von Schweinen (Ferkel bis 7. Lebenstag) von 2 Tagen gerechtfertigt.

## IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Bei diesem Zulassungsantrag handelt es sich um einen Antrag auf Zulassung eines Tierarzneimittels nach § 24b Abs. 2 Satz 6 und 7 AMG, unter Verwendung der Ergebnisse geeigneter klinischer oder vorklinischer Versuche für die neue Indikation „Zur Allgemeinanästhesie während der Kastration von männlichen Ferkeln in Verbindung mit der präoperativen Gabe eines geeigneten Analgetikums zur Linderung postoperativer Schmerzen.“ bei der neuen Zieltierart „Schwein (Ferkel bis 7. Lebenstag)“. Das Referenztierarzneimittel ist Isofluran CP 1 ml/ml, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation (Zulassungsnummer: 400806.00.00, Zulassungsdatum: 11.07.2005) derselben Firma: CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH. Isofluran CP 1 ml/ml, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation ist bereits für die Zieltierarten Pferd, Hund, Katze, Ziervogel einschließlich Brieftaube, Reptilien (mit Ausnahme von Wasserschildkröten), Ratte, Maus, Hamster, Chinchilla, Wüstenrennmaus, Meerschweinchen und Frettchen in Deutschland zugelassen.

Für den Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei männlichen Ferkeln bis zum 7. Lebenstag wurde ausschließlich bibliografisches wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt.

Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei den Zieltierarten Pferd, Hund, Katze, Ziervogel einschließlich Brieftaube, Reptilien (mit Ausnahme von Wasserschildkröten), Ratte, Maus, Hamster, Chinchilla, Wüstenrennmaus, Meerschweinchen und Frettchen sind aufgrund des Antragstyps nicht erforderlich. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei diesen Tierarten entspricht der des Referenztierarzneimittels.

## **IV.A Präklinische Studien**

### **Pharmakologie**

Der Antragsteller hat bibliografisches Erkenntnismaterial zu den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Isofluran bei Ferkeln vorgelegt.

Die eingereichten Literaturdaten zeigen, dass die beanspruchte Isofluran-Dosis von bis zu 5Vol.% zur Allgemeinanästhesie während der Kastration von männlichen Ferkeln bis zum 7. Lebenstag geeignet ist, wenn die Anästhesie in Verbindung mit einer präoperativen, parenteralen Gabe eines geeigneten Analgetikums zur Linderung postoperativer Schmerzen erfolgt.

Die wirksame Dosis von Isofluran bei neugeborenen Ferkeln basiert auf der minimalen alveolären Isofluran-Konzentration (MAC). Diese entspricht der ED<sub>50</sub>, der mittleren effektiven Dosis, bei der 50% der Tiere den erwünschten therapeutischen Effekt zeigen, d.h. nicht mehr mit Abwehrreaktionen auf einen definierten Schmerzreiz reagieren. Aufgrund der eingereichten Daten wurde ein MAC-Bereich von 1,41-2,00% begründet, um eine angemessene Narkosetiefe während der Kastration männlicher Ferkel im Alter von bis zu 7 Tagen zu erreichen (Bewusstlosigkeit unter Verlust der Reflexe). Die nötige alveoläre Konzentration (ED<sub>95</sub>; entspricht der effektiven Dosis, bei der 95% der Tiere den erwünschten therapeutischen Effekt zeigen) für eine ausreichende Narkosetiefe beim Ferkel wird unter Verwendung des 1,3-Fachen MAC-Wertes erreicht. Basierend auf einem MAC-Wert von 1,41% und einem 1,3-Fachen MAC-Wert wurde eine alveoläre Isofluran-Konzentration von 1,82% ermittelt. Die tatsächlich erforderliche Isofluran-Konzentration muss entsprechend der spezifischen Anwendungsbedingungen angepasst werden. Die Angabe eines MAC-Bereiches ist daher akzeptabel. Die Isofluran-Dosis wird prozentual als Anteil der zugeführten Atemluft (Vol.%) angegeben (bis zu 5Vol.%). Die Kastration unter Isofluran-Zufuhr darf erst dann erfolgen, wenn der Zwischen- bzw. Afterklauenreflex nicht mehr vorhanden ist und damit eine ausreichende Narkosetiefe vorliegt.

Alle wesentlichen Aspekte wurden in die Produktliteratur aufgenommen.

### **Zieltierverträglichkeit**

Aus den vorgelegten Daten zur Zieltierart Schwein (Ferkel bis 7. Lebenstag) kann abgeleitet werden, dass Isofluran nach Inhalation der beanspruchten Dosis – wie bei den anderen Zieltierarten – im Allgemeinen gut verträglich ist. Dosisabhängige Nebenwirkungen, die auftreten können, werden in der Produktliteratur hinsichtlich Art, Schwere und Häufigkeit zutreffend wiedergegeben. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Tierarzneimitteln, die die Zieltierverträglichkeit betreffen, werden ebenfalls ausreichend in der Produktliteratur aufgeführt.

Der Antragsteller hat keine eigene kontrollierte Verträglichkeitsstudie mit Dosierungen über der empfohlenen therapeutischen Dosis an der Zieltierart Schwein (Ferkel bis 7. Lebenstag) durchgeführt. Ausreichende Belege zur guten Zieltierverträglichkeit beim Ferkel bis zum 7. Lebenstag wurden mit dem bibliografischen Erkenntnismaterial zum Wirksamkeitsnachweis vorgelegt.

## **IV.B Klinische Studien**

### **Feldstudien**

Der Antragsteller hat bibliografische Daten vorgelegt, die zeigen, dass Isofluran in Kombination mit einem präoperativ verabreichten Analgetikum zu einer zufriedenstellenden Schmerzausschaltung während der Kastration und Schmerzlinderung nach der Kastration von

männlichen Ferkeln bis zum 7. Lebenstag führt. Die Wirksamkeit von Isofluran wurde nur für Ferkel mit physiologischem Genitalbereich nachgewiesen.

Es wurde gezeigt, dass eine Einleitungsphase von mindestens 70-90 Sekunden notwendig ist, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erreichen. Zur Gewährleistung der Wirksamkeit hat die Kastration unter Isofluran-Einfluss zu erfolgen. Die eingereichte Literatur hat ergeben, dass die Kastration in der Regel bis ca. 30 Sekunden in Anspruch nimmt. Daraus ergibt sich, dass eine Narkosedauer von 120 Sekunden nicht überschritten werden sollte.

Aus den vorgelegten Daten zur Wirksamkeit beim Ferkel bis zum 7. Lebenstag lässt sich schließen, dass Sauerstoff als Trägergas am besten geeignet ist. Eine entsprechende Empfehlung ist in der Produktliteratur enthalten.

In der Produktliteratur in Kapitel 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart und 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind angemessene Anwendungshinweise aufgeführt, um eine ausreichende Narkosetiefe für jedes Einzeltier zu gewährleisten.

Die Anwendung von Isofluran zur Allgemeinanästhesie während der Kastration von männlichen Ferkeln muss entsprechend den Anweisungen in der Produktliteratur erfolgen, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit sicherzustellen.

## **V. BEURTEILUNG DES NUTZEN-RISIKOVERHÄLTNISSES**

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 Zieltierarten positiv ist. Die Qualität und Sicherheit für den Anwender, den Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen und die Sicherheit für die Umwelt ist 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 von PharmNet.Bund unter Arzneimittel-Informationssystem (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) 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.

Bislang wurden keine wesentlichen Änderungen vorgenommen.