



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

**Isofluran Baxter vet 1000 mg/g, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur
Inhalation für Hunde, Katzen, Pferde und Schweine (Ferkel)**

Zulassungsnummer: 402528.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	402528.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Isofluran Baxter vet 1000 mg/g, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation für Hunde, Katzen, Pferde und Schweine (Ferkel)
Antragsteller	Baxter Deutschland GmbH Edisonstr. 4 85716 Unterschleißheim
Wirkstoff(e)	Isofluran
ATC-vet Code	QN01AB06
Zieltierart(en)	Hund, Katze, Pferd, Schwein (Ferkel bis 7. Lebenstag)
Anwendungsgebiete	Hund, Katze, Pferd: Zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie. 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	19.11.2018
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 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 gleich bleibende 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 1000 mg/g Isofluran.

Behälter und Verschlüsse bestehen in 250 ml Braunglasflaschen, jeweils mit Schraubverschluss aus Polypropylen und konischer LDPE Unterlegscheibe.

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.

Untersuchungsergebnisse zur Validierung des Herstellungsverfahrens gemäß den einschlägigen Europäischen Leitlinien wurden vorgelegt.

C. Kontrolle des Ausgangstoffe

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.

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

Um die Einhaltung der Spezifikation zu gewährleisten wird der Wirkstoff unmittelbar vor der Herstellung des Fertigarzneimittels vollständig entsprechend der Spezifikation geprüft.

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 RÜCKSTANDSBEWERTUNG

Dies ist ein Hybrid-Antrag nach § 24 b Abs. 2 Satz 6 und 7 AMG. Im Rahmen dieses Antrags wurde das Anwendungsgebiet um die Spezies Schwein (Ferkel) erweitert.

Die Aspekte Pharmakologie und Toxikologie des Arzneimittels sind identisch mit dem Referenzarzneimittel, jedoch hat der Antragsteller neuere Literatur zu ausgewählten Aspekten der Toxikologie von Isofluran eingereicht.

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

Der Antragsteller hat bibliografische Daten eingereicht, die zeigen, dass Isofluran Bewusstlosigkeit durch seine Wirkung auf das Zentralnervensystem erzeugt.

Der Antragsteller hat bibliografische Daten eingereicht, die zeigen, dass die Metabolisierung von Isofluran minimal ist (etwa 0,2 % hauptsächlich zu anorganischen Fluoriden) und annähernd das gesamte verabreichte Isofluran unverändert über die Lunge ausgeschieden wird.

Toxikologische Versuche

Die Aspekte Pharmakologie und Toxikologie des Arzneimittels sind identisch mit dem Referenzarzneimittel.

Der Antragsteller hat darüber hinaus weiterführende bibliographische Daten eingereicht, die zeigen, dass ein Einfluss von Isofluran auf die männliche Fertilität nicht ausgeschlossen werden kann, da in männlichen Ratten in einer Studie nach wiederholter Exposition Effekte auf Fertilitätsparameter beobachtet wurden. Analoge Effekte im Menschen wurden bisher jedoch nicht beobachtet.

Beobachtungen am Menschen

Der Antragsteller hat Informationen eingereicht, die zeigen, dass bei der Anwendung von Isofluran in Ställen in der Schweiz unspezifische Symptome wie Müdigkeit oder Kopfschmerzen beobachtet wurden. Da die Konzentration von Isofluran jedoch nicht bestimmt wurde, kann ein kausaler Zusammenhang mit der Isofluranexposition final nicht bestätigt werden. Nach Informationen aus dem MRL Report von Isofluran treten verringerte Reaktionszeiten bereits bei Exposition gegenüber subanaesthetischen Konzentrationen auf.

Anwendersicherheit

Bezüglich des ursprünglichen Anwendungsgebietes (Tierarten: Hund, Katze, Pferd) sind die in der Produktbeschreibung angegebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen die gleichen wie für das Referenzarzneimittel und angemessen, um die Sicherheit des Arzneimittels für Anwender zu gewährleisten. Weitere Sicherheitshinweise für die Tierart Schwein (Ferkel) wurden aufgenommen.

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

Bezüglich der Anwendung von Isofluran im Schwein (Ferkel) hat der Antragsteller eine Bewertung der Anwendersicherheit gemäß den relevanten Richtlinien vorgelegt. Aus dieser ergibt sich, dass aufgrund der individuellen baulichen und technischen Bedingungen in Betrieben (Ställen) eine generelle Empfehlung in der SPC für einen konkreten Luftwechsel, der eine Exposition unterhalb des Grenzwertes ermöglicht und damit die gesundheitliche Sicherheit der Beschäftigten bei Tätigkeiten mit Isofluran gewährleistet, nicht ausgesprochen werden kann. Aus Gründen der Risikominimierung wird in der SPC entsprechend auf die gesetzliche Verpflichtung des Arbeitgebers hingewiesen, einen ausreichenden Luftwechsel zu ermitteln und Maßnahmen zu dessen Einhaltung einzuleiten.

Umweltrisikobewertung

Die Umweltrisikobewertung kann in Phase I beendet werden, da der Wirkstoff flüchtig ist und so nicht in das relevante Kompartiment Boden eingetragen 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 für die Tierart Pferd um einen generischen Antrag nach § 24b Abs. 2 Satz 6 und 7 AMG handelt und Bioäquivalenz des Antragsproduktes mit dem Referenzarzneimittel gezeigt wurde. Für die Tierart Schwein wurden bibliographische Daten zum Metabolismus und zur Rückstandskinetik vorgelegt.

MRLs

Substanz ist in Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010.

Die folgenden MRL wurden festgelegt:

Pharmakologisch wirksame(r) Stoff(e)	Marker-rückstand	Tierart(en)	Rückstands-höchst-menge(n)	Zielgewebe	Sonstige Vorschriften (gemäß Art. 14 Abs. 7 der VO(EG) Nr. 470/2009)	Therapeutische Einstufung
Isofluran	Nicht zutreffend	Equiden	Keine Rückstands-höchst-menge(n) erforderlich	Nicht zutreffend	Für Inhalationsanwendungen	Allgemeinanästhetikum
		Schweine	Keine Rückstands-höchst-menge(n) erforderlich	Nicht zutreffend	Für Inhalationsanwendungen bei bis zu 7 Tage alten Ferkeln	

Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, ist eine Wartezeit für essbare Gewebe von Pferden und 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. Das Referenztierarzneimittel ist Isocare 100% w/v Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes und seit mehr als 8 Jahren in UK für Hund, Katze und Pferd zugelassen (Zulassung am 01.07.1997, Zulassungsnummer: Vm 00116/4000, Zulassungsinhaber: Baxter Healthcare Ltd.). Der Antragsteller beantragt die

Anwendung des Tierarzneimittels bei einer weiteren Lebensmittel liefernden Zieltierart (Schwein, Ferkel bis 7. Lebenstag) für die Indikation „Zur Allgemeinanästhesie während der Kastration von männlichen Ferkeln in Verbindung mit der präoperativen Gabe eines geeigneten Analgetikums zur Linderung postoperativer Schmerzen“.

Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei den Zieltierarten Hund, Katze und Pferd sind aufgrund des Antragstyps nicht erforderlich. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit entspricht der des Referenztierarzneimittels. Für den Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei männlichen Ferkeln bis zum 7. Lebenstag wurde ausschließlich bibliographisches wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt.

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

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

Die eingereichten Daten zeigen, dass die beanspruchte Isofluran-Dosis von bis zu 5 Vol. % 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.

Aufgrund der eingereichten Daten wurde ein MAC-Bereich (minimale alveoläre Isofluran-Konzentration) von 1,41-2,00% begründet (ED₅₀; entspricht der effektiven Dosis, bei der 50% der Tiere den erwünschten therapeutischen Effekt zeigen, d.h. nicht mehr mit Abwehrreaktionen auf einen definierten Schmerzreiz reagieren). Die nötige alveoläre Konzentration (ED₉₅; 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 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 bibliographischen Erkenntnismaterial zum Wirksamkeitsnachweis vorgelegt.

IV.B Klinische Studien

Laborstudien

Es wurden keine Daten zu Laborstudien eingereicht.

Feldstudien

Der Antragsteller hat bibliographische Daten vorgelegt, die zeigen, dass Isofluran in Kombination mit einem präoperativ verabreichten Analgetikum zu einer ausreichenden Schmerzausschaltung während der Kastration von männlichen Ferkeln bis zum 7. Lebenstag führt. Die Wirksamkeit von Isofluran wurde nur für Ferkel mit physiologischem Genitalbereich nachgewiesen.

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

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

Um mögliche postoperative Blutungen rechtzeitig zu erkennen, müssen die Ferkel im Anschluss an die Kastration eine ausreichend lange Zeit beobachtet werden.

Bei einer überbetrieblichen Nutzung der Narkosegeräte wurde im Rahmen der eingereichten Literatur auf eine ausreichende Desinfektion der Geräte hingewiesen. Entsprechende Hinweise sind in der Produktliteratur enthalten.

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 zu gewährleisten.

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.