



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

Belacol 24 % Liquid

Zulassungsnummer: 402261.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	402261.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Belacol 24 % Liquid, 240 mg/ml, Lösung zum Eingeben
Antragsteller	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta
Wirkstoff(e)	Colistinsulfat
ATC-vet Code	QA07AA10
Zieltierart(en)	Huhn, Pute, Rind, Schwein
Anwendungsgebiete	Rinder, Schweine, Hühner und Puten Zur Behandlung von Darminfektionen verursacht durch nicht-invasive colistinempfindliche <i>E. coli</i> (Einzeltiere) Zur Behandlung und Metaphylaxe von Darminfektionen verursacht durch nicht-invasive colistinempfindliche <i>E. coli</i> (Gruppen/Herden). Das Vorliegen einer Erkrankung in der Herde sollte vor Einleitung einer metaphylaktischen Behandlung festgestellt werden.
Datum der Zulassung	12. Februar 2016
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels nach § 24 b Abs. 2 Satz 6 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 Arzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die die gleich bleibende Qualität des Arzneimittels sicherstellen.

Die Verträglichkeit des Arzneimittels wurde bei den Zieltierarten nachgewiesen; geringfügige 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 240 mg Colistinsulfat, 9,45 mg Benzylalkohol als Konservierungsmittel und die sonstigen Bestandteile Mannitol, Propylenglycol, Natriumchlorid und gereinigtes Wasser.

Als Behältnisse werden weiße PE-Flasche mit weißer Kappe und Einlage mit 250 oder 1000 ml Lösung oder weiße Kunststoffkanister mit schwarzem Schraubverschluss mit 5000 ml Lösung sowie Einweg-Becher, 30 ml, mit Skala verwendet. Die Angaben zu den Behältnissen und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

Die Wahl der Zusammensetzung und die Art und Menge des Konservierungsmittels 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 Ausgangstoffe

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.

Untersuchungsergebnisse und vom European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) ausgestellte Eignungszertifikate (Certificate of Suitability, CEP) wurden vorgelegt.

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 und die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung wurden durch Haltbarkeitsergebnisse belegt.

G. Weitere Angaben

Entfällt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

Da dies ein generischer Antrag nach § 24 b AMG ist und Bioäquivalenz gezeigt wurde, sind Versuche zur Sicherheit nicht erforderlich.

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

Die in der Produktbeschreibung angegebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind die gleichen wie für das Referenzarzneimittel und angemessen, um die Sicherheit des Arzneimittels für Anwender/Umwelt/Verbraucher zu gewährleisten.

Umweltrisikobewertung

Die Umweltrisikobewertung kann in Phase 1 beendet werden, weil der PECsoil für die Pute unterhalb des für die bereits zugelassene Zieltierart „Broiler“ berechneten Wertes liegt. Die Pute ist eine „minor Species“, die unter vergleichbaren Bedingungen wie Broiler gehalten wird. Die Behandlungsdosis für die Pute entspricht derjenigen für Broiler. Unter diesen Voraussetzungen ist in Übereinstimmung mit der NTA Leitlinie zur Umweltrisikobewertung

von Tierarzneimitteln davon auszugehen, dass die bestimmungsgemäße Anwendung von Belacol 24% Liquid bei Puten zu keiner Erhöhung oder Änderung der Umweltexposition führen wird.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der eingereichten Daten kann die Umweltrisikobewertung in der Phase 1 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

Belacol 24% Liquid enthält Colistin und wurde bereits bei Rindern, Schweinen und Hühnern zur Behandlung von Darminfektionen mit gramnegativen colistinempfindlichen Bakterien zugelassen. Es wird über das Trinkwasser, Milch bzw. Milchaustauscher verabreicht.

Mit den vorliegenden Unterlagen wurde die Zulassungserweiterung auf die Zieltierart Pute durch Bezug auf das deutsche Präparat Belacol 24% Liquid (Bela-Pharm GmbH & Co. KG, zugelassen für Rinder, Schweine und Hühner) und das tschechische Präparat COLICIN 2400 plv.sol.ad.us.vet. (LAVET Pharmaceuticals Ltd., zugelassen für Schweine, Hühner und Puten) beantragt.

Rückstandsstudien

Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, da die beantragte Wartezeit für die neue Zieltierart Pute der Wartezeit des Referenzpräparates entspricht.

MRLs

Colistin ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 mit folgendem Eintrag gelistet. 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

Puten: Essbare Gewebe: 2 Tage

Nicht bei Puten anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Die Wartezeiten für essbare Gewebe der Tierart Pute entsprechen den Wartezeiten des Referenzpräparates. Entsprechend der SPC des Referenzpräparates ist o.g. Hinweis aufzunehmen.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Belacol 24% Liquid enthält Colistin und wurde bereits bei Rindern, Schweinen und Hühnern zur Behandlung von Darminfektionen mit gramnegativen colistinempfindlichen Bakterien zugelassen. Es wird über das Trinkwasser, Milch bzw. Milchaustauscher verabreicht.

Mit den vorliegenden Unterlagen wurde die Zulassungserweiterung auf die Zieltierart Pute durch Bezug auf das deutsche Präparat Belacol 24% Liquid (Bela-Pharm GmbH & Co. KG, zugelassen für Rinder, Schweine und Hühner) und das tschechische Präparat COLICIN 2400 plv.sol.ad.us.vet. (LAVET Pharmaceuticals Ltd., zugelassen für Schweine, Hühner und Puten) beantragt.

Da es sich um einen Bezug nehmenden Antrag gemäß § 24 b (2) 6 AMG handelt und die Bioäquivalenz mit den Referenzarzneimitteln nachgewiesen wurde, sind Studien zum Nachweis der Wirksamkeit nicht erforderlich. Die Wirksamkeit, die für dieses Arzneimittel beansprucht wird, entspricht derjenigen der Referenzarzneimittel. Außerdem wird die Wirksamkeit von der „major species“ Huhn zur „minor species“ Pute entsprechend der EU-Leitlinie extrapoliert. Ergänzend wurden einige präklinische/klinische Daten vorgelegt.

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

Die systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffes Colistinsulfat ist vernachlässigbar. Studien zur Bioäquivalenz sind daher nicht erforderlich. Die Bioäquivalenz von Test- und Bezugspräparaten ist gegeben, da gleiche Mengen des Wirkstoffes Colistinsulfat enthalten sind und die Hilfsstoffe nicht das Verhalten von Colistinsulfat im Darm beeinflussen.

Der Antragsteller hat eine Studie zur Pharmakokinetik von Colistinsulfat bei Puten nach Gabe von Belacol 24% Liquid über das Trinkwasser mit 3 unterschiedlichen Dosierungen eingereicht, die zeigen, dass mit der beanspruchten Dosis antimikrobiell wirksame Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt erreicht werden.

Angaben zur Pharmakokinetik von Colistinsulfat bei der Pute wurden in die Produktliteratur aufgenommen.

Zieltierverträglichkeit

Der Antragsteller hat mit der Studie zur Pharmakokinetik von Colistinsulfat mit Belacol 24% Liquid ergänzend die Verträglichkeit mit Dosierungen über der empfohlenen therapeutischen Dosis an der Zieltierart Pute untersucht. Folgende Parameter wurden ermittelt: Die Aufnahme des medikierten Trinkwassers, das Allgemeinbefinden, die Körpergewichtsentwicklung und pathologische Veränderungen bei der Autopsie.

Im empfohlenen Dosisbereich wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

In der Produktliteratur werden möglicherweise auftretende Nebenwirkungen genannt.

Resistenz

Der Antragsteller hat ergänzend repräsentative *in vitro* Daten zur Empfindlichkeit von *Escherichia coli* gegenüber Colistin aus Isolaten von erkrankten Puten vorgelegt. Die Resistenzsituation ist noch günstig, ein geringfügiger Anstieg von Resistenzen kann

allerdings nicht ausgeschlossen werden. Ein veterinärmedizinischer Grenzwert, der eine Einteilung von *E. coli*-Isolaten der Pute in empfindlich, intermediär empfindlich und resistent gegenüber Colistin ermöglichen würde, ist bisher nicht verfügbar. Die eingereichten Daten sprechen dafür, dass mit Belacol 24% Liquid antibakteriell wirksame Darmkonzentrationen bei Puten erreicht werden.

Aufgrund der Kommissionsentscheidung der EU für Colistin enthaltende Tierarzneimittel zur oralen Anwendung (C(2015) 1916 final, 16.03.2015) nach abgeschlossenen Widerspruchsverfahren nach Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EC mit nachfolgenden Änderungen bestimmter Abschnitte der Produktliteratur sind angemessene Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die umsichtige Anwendung in der Produktliteratur enthalten.

IV.B Klinische Studien

Da dies ein Bezug nehmender Antrag gemäß § 24 (2) 6 AMG ist und die Bioäquivalenz mit den Referenzarzneimitteln nachgewiesen wurde, sind Studien zur klinischen Wirksamkeit nicht erforderlich. Die Wirksamkeit, die für dieses Arzneimittel beansprucht wird, entspricht derjenigen der Referenzarzneimittel.

Aufgrund der Kommissionsentscheidung der EU für Colistin enthaltende Tierarzneimittel zur oralen Anwendung (C(2015) 1916 final, 16.03.2015) nach abgeschlossenen Widerspruchsverfahren nach Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EC mit nachfolgenden Änderungen bestimmter Abschnitte der Produktliteratur wurden die Anwendungsgebiete entsprechend angepasst.

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 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 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