



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

Salicylsäure-Na C100 G

**Zulassungsnummer:
401349.00.00**

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	401349.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Salicylsäure-Na C100 G, 1000 mg/g, Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser
Antragsteller	Chevita Tierarzneimittel-GmbH Raiffeisenstr. 2 85276 Pfaffenhofen
Wirkstoff(e)	Natriumsalicylat
ATC-vet Code	QN02BA04
Zieltierart(en)	Pute
Anwendungsgebiete	Symptomatische Behandlung von entzündlichen Atemwegserkrankungen in Kombination mit einer geeigneten antiinfektiven Therapie.
Datum der Zulassung	26.05.2011
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels unter Verwendung der Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche und der klinischen Prüfung nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und Nr. 3 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 bei der Zieltierart nachgewiesen; geringfügige Nebenwirkungen werden in der SPC genannt.

Das Arzneimittel ist sicher für den Anwender 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 1000 mg Natriumsalicylat pro Gramm Pulver.

Behältnisse und Verschlüsse: versiegelte kunststoffbeschichtete Aluminiumbeutel (PETP/Alu/PE). Die Angaben zum Behältnis und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

B. Herstellung

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

C. Kontrolle des Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Natriumsalicylat 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.

Zum Wirkstoff wurde ein Active Substance Master File vorgelegt.

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 sowie nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung ist durch Haltbarkeitsergebnisse belegt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDSBEWERTUNG

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

Der Antragsteller hat Daten eingereicht, die zeigen, dass Natriumsalicylat über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase eine entzündungshemmende Wirkung besitzt.

Der Antragsteller hat auch Daten eingereicht, die zeigen, dass Natriumsalicylat schnell nach oraler Gabe resorbiert wird und sich sehr gut in unterschiedlichen Geweben verteilt.

Toxikologische Versuche

Der Antragsteller hat auch bibliographische Daten eingereicht, die zeigen, dass nach einer akuten Überdosierung u.a. folgende Vergiftungssymptome bei Mensch und Tier auftreten können: Hyperthermie, Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose, initial exzitatorische, dann depressive zentral-nervöse Symptome, Lungenödem, Erschöpfung, Koma, Atemlähmung und Tod.

Laborstudien an Ratten haben teratogene und fetotoxische Wirkungen gezeigt. Zusätzlich ist das Toxizitätsrisiko bei Neugeborenen aufgrund der verlängerten Halbwertszeit deutlich erhöht. Daher wird von einer Anwendung des Präparats während der Legeperiode abgeraten. Genotoxische Eigenschaften wurden nicht nachgewiesen. Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

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.

Wartezeit

Der Antragsteller hat eine GLP-Rückstandsstudie eingereicht. Aus den Daten wurde eine Wartezeit von 2 Tagen für essbare Gewebe von Puten abgeleitet.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

S. Teil III und Teil IV.B.

Zieltierverträglichkeit

Der Antragsteller hat eine kontrollierte Verträglichkeitsstudie mit Dosierungen über der empfohlenen therapeutischen Dosis an der Zieltierart durchgeführt. Zur Kontrolle wurde ein Placebo eingesetzt. Alle Dosen wurden gelöst in Trinkwasser verteilt auf zwei Tagesgaben über 6 Tage in den Kropf eingegeben.

Folgende Parameter wurden untersucht: Gesundheitszustand, Messung der Futter- und Wasseraufnahme, verschiedene klinische Parameter, verschiedene Blutparameter, makroskopische und mikroskopische Pathologie.

Nach Anwendung des Vierfachen der empfohlenen Dosis wurden eine Erhöhung des Trinkwasserverbrauchs und vereinzelte Durchfälle beobachtet.

Es ist zu vermuten, dass bei Tieren mit einer bereits vorliegenden Magen-Darm-Erkrankung Reizungen im Magen-Darm-Trakt auftreten können.

In der Produktliteratur werden die Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen, die auftreten können, zutreffend wiedergegeben.

IV.B Klinische Studien

Laborstudien

Der Antragsteller hat Studien zur Dosisfindung und Dosisbestätigung durchgeführt, die zeigen, dass die in den Klinikstudien eingesetzte Dosierung begründet ist.

In einer verblindeten Dosisfindungsstudie wurden bei Puten Entzündungen ausgelöst. Anschließend wurde den Tieren Na-Salicylat in unterschiedlicher Dosierung oder reines Trinkwasser als Placebo einmalig in den Kropf eingegeben. Folgende Parameter wurden untersucht: Wirkstoffmenge im Blutplasma, im Exsudat und in verschiedenen Organen, Menge eines Entzündungsparameters im Blutplasma und im Exsudat, Menge des Exsudats. Es konnte gezeigt werden, dass die Menge des Entzündungsparameters im Exsudat nach

Gabe von 50 mg Na-Salicylat /kg und 100 mg Na-Salicylat /kg gegenüber Placebo hochsignifikant erniedrigt ist.

In einer verblindeten Dosisbestätigungsstudie wurde den Tieren zwei Mal täglich 50 mg Na-Salicylat / kg Körpergewicht oder reines Trinkwasser als Placebo über drei Tage in den Kropf eingegeben (100 mg Na-Salicylat / kg Körpergewicht / Tag). Testsystem und untersuchte Parameter entsprachen denen der Dosisfindungsstudie. Es konnte gezeigt werden, dass zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Gabe die Konzentration des Entzündungsparameters im Exsudat der Verumgruppe verglichen zur Placebogruppe signifikant niedriger ist.

In einer weiteren Studie wurde der Plasma-Salicylatspiegel bei Puten gemessen, welche mit der beantragten Dosierung und Anwendungsart behandelt wurden (100mg Na-Salicylat / kg Körpergewicht / Tag über drei Tage, verabreicht mit dem Trinkwasser). Es konnte gezeigt werden, dass Plasmakonzentrationen erreicht werden, welche nach den Erkenntnissen der vorangegangenen Studien entzündungshemmend wirksam sind.

Alle Studien zeigen eine hohe Variabilität der Blutplasma- und Exsudatspiegel zwischen den einzelnen Individuen, welche vermutlich auf den jeweiligen Füllungsgrad des Kropfes zurückzuführen ist bzw. bei ad-libitum-Aufnahme mit dem Trinkwasser auch auf Unterschiede im Trinkverhalten.

Feldstudien

Die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit unter Feldbedingungen hat gezeigt, dass die Anwendung von Na-Salicylat einen positiven Effekt auf die Entwicklung entzündlicher Atemwegserkrankungen ausübt.

Der Antragsteller hat eine multizentrische Feldstudie in 3 verschiedenen kommerziellen Mastputenanlagen in unterschiedlichen Regionen Deutschlands durchgeführt. Die in Anlehnung an die GCP-Leitlinie konzipierten Untersuchungen erfolgten randomisiert und verblindet im Parallelgruppendesign.

Gemäß Versuchsplan wurden nach Auftreten von klinischen Symptomen einer Atemwegserkrankung aus den erkrankten Putenherden Tiere randomisiert entnommen und auf 2 Gruppen (Therapie- und Kontrollgruppe) verteilt, die abgetrennt von der Restherde mit jeweils eigener Futter- und Wasserversorgung im gleichen Maststall gehalten wurden. Als kausale Therapie erhielten alle Tiere eine antibiotische Behandlung entsprechend der Herstellerangaben. Daneben wurde die Therapiegruppe mit Na-Salicylat über das Trinkwasser in der beanspruchten Dosierung von 100 mg Na-Salicylat/kg Körpergewicht pro Tag über 3 Tage behandelt. Dementsprechend wurde der Kontrollgruppe als Placebo Trinkwasser verabreicht.

Sowohl vor als auch zu verschiedenen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn erfolgten klinische Einzeltieruntersuchungen in Therapie- und Kontrollgruppe, die sich in erster Linie auf den Respirationstrakt als Zielorgansystem richteten (Parameter: Atmung, Atemgeräusche, Niesen, Nase, Nasennebenhöhlen, Schnabelhöhle, Kopfanhänge). Des Weiteren wurde die Entwicklung des Körpergewichtes, das Allgemeinbefinden sowie das weiße Blutbild untersucht. Neben der täglichen adspektorischen Herdenuntersuchung erfolgte die Ermittlung des Futter- und Wasserverbrauchs. Schließlich wurden auch mikrobiologische Untersuchungen zur ätiologischen Abklärung vorgenommen.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die klinische Symptomatik im Bereich des Respirationstraktes in den mit Na-Salicylat behandelten Gruppen früher besserte als in den Kontrollgruppen. In der Regel zeigten bereits einen Tag nach Behandlungsbeginn signifikant weniger Tiere der Therapiegruppe Symptome einer respiratorischen Erkrankung im

Vergleich zur Kontrolle. Dies wurde besonders in 2 der 3 einbezogenen Standorte deutlich, während die Verbesserung der respiratorischen Symptomatik durch Na-Salicylat am 3. Standort weniger deutlich ausgeprägt bzw. nur tendenziell erkennbar war. Als kausale Erreger wurden an einem Standort *Bordetella avium* und an den beiden anderen Standorten *Ornithobacterium rhinotracheale* isoliert.

Im Hinblick auf Futter- und Tränkwasseraufnahme und somit auf die Gewichtsentwicklung konnten während des Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Ein eindeutiger Einfluss von Na-Salicylat auf die Gesamtleukozytenanzahl und damit auf das Entzündungsgeschehen konnte unter den Bedingungen der drei Feldstudien nicht verifiziert werden. Auf die Behandlung mit Na-Salicylat zurückzuführende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in den Feldstudien nicht beobachtet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Anwendung von Na-Salicylat zur symptomatischen Behandlung bei entzündlichen Atemwegserkrankungen der Pute in Kombination mit einer geeigneten antiinfektiven Therapie in der beanspruchten Dosierung geeignet ist.

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 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.