



National Public Assessment Report

-

Öffentlicher Beurteilungsbericht

Bezeichnung der Tierarzneispezialität:

Naquadem 200 mg / 5 mg, Granulat zum Eingeben oder zur Herstellung einer Suspension für Rinder und Pferde

Teil I:	Informationen über das Verfahren	2
Teil II:	Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation	4
Teil III:	Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens	5
Teil IV:	Relevante Änderungen nach Zulassung	12

**Dieser öffentliche Beurteilungsbericht wurde zuletzt am 14.10.2024
aktualisiert.**



Teil I: Informationen über das Verfahren

1. Bezeichnung der Tierarzneispezialität bei Zulassung

Naquadem 200 mg / 5 mg, Granulat zum Eingeben oder zur Herstellung einer Suspension für Rinder und Pferde

2. Antragstyp

Arzneispezialität-veterinär (bezugnehmende Zulassung gemäß § 10 Absatz 1, Ziffer 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idgF)

3. Wirkstoffe

DEXAMETHASON, TRICHLORMETHIAZID

4. Darreichungsform

Granulat

5. Stärke

200 mg/5 mg

6. Zulassungsinhaber

Animedica GmbH
Im Südfeld 9
48308 Senden
Deutschland



7. Verfahrensnummer

7231720

8. Zulassungsnummer

837345

9. Zulassungsdatum

21.12.2016



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Teil II: Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation

Die aktuelle Fachinformation (SPC) finden Sie unter folgendem Link:

https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=837345&type=DOTC_FACH_INFO

Die aktuelle Gebrauchsinformation finden Sie unter folgendem Link:

https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=837345&type=DOTC_GEBR_INFO

Aktuelle Versionen der Fach- und Gebrauchsinformationen der in Österreich zugelassenen (Tier-) Arzneispezialitäten können unter <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/> abgerufen werden.



Teil III: Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens

1. Wissenschaftliche Zusammenfassung

Naquadem 200 mg / 5 mg, Granulat zum Eingeben oder zur Herstellung einer Suspension für Rinder und Pferde ist eine Kombination aus einem Diuretikum und einem Glukokortikoid.

Das Tierarzneimittel ist zur Anwendung bei Rindern zur Behandlung von Euter- und Vulvaödemen post partum, postoperativen Ödemen und bei Pferden zur Behandlung von Wundödemen nach Verletzungen, postoperativen Ödemen (z.B. nach Kastration vorgesehen).

Das vorliegende Tierarzneimittel wurde mit validierten Methoden und Tests hergestellt und kontrolliert, die die Qualität des auf den Markt gebrachten Tierarzneimittel gewährleisten.

Es wurde gezeigt, dass das Tierarzneimittel bei der angegebenen Zieltierart sicher eingesetzt werden kann - beobachtete Nebenwirkungen sind in der Fach- und Gebrauchsinformation angegeben. Bei bestimmungsgemäßer Verwendung ist das Tierarzneimittel sicher für den Benutzer und die Umwelt. Gegebenenfalls sind geeignete Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fach- und Gebrauchsinformation angegeben.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels wurde gemäß den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation nachgewiesen.

Die gesamte Risiko-Nutzen-Analyse spricht für die Erteilung einer Marktzulassung.

2. Qualitätsaspekte

2.1. Einleitung

Aussehen des Tierarzneimittels

Weißes, feines Granulat.

Aussehen der Primärverpackung

Beutel á 18 g bestehend aus PET/Alu/PE in einer Faltschachtel.

2.2. Wirkstoffe

Die Wirkstoffe im vorliegenden Tierarzneimittel sind DEXAMETHASON und TRICHLORMETHIAZID.



Spezifikation und Kontrolle

Die Spezifikation der Wirkstoffe entspricht den Anforderungen des aktuellen wissenschaftlichen Standes. Durch die Vorlage entsprechender Daten der Wirkstoffkontrolle wurde die ausreichende Qualität des Wirkstoffes belegt.

Stabilität

Die Stabilität der Wirkstoffe wurde unter ICH Bedingungen getestet. Die übermittelten Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen belegen die festgesetzte Retest-Periode.

2.3 Fertigprodukt

Zusammensetzung

Wirkstoffe:

TRICHLORMETHIAZID 200 mg

DEXAMETHASON 5 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Maisstärke	---
Stärke (vorverkleistert)	---
Lactose-Monohydrat	---
Magnesiumstearat	---

Hersteller

Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller ist Animedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden, Deutschland.

Pharmazeutische Entwicklung

Die Entwicklung des Produktes wurde hinreichend durchgeführt und für ausreichend befunden. Der Einsatz aller vorhandenen Hilfsstoffe wurde beschrieben.

Freigabespezifikation und Kontrolle

Die Freigabespezifikation beinhaltet die Kontrolle aller für diese Darreichungsform relevanten Parameter. Es liegen ausreichend Daten von der Fertigproduktkontrolle des Tierarzneimittels vor, welche die Einhaltung der Vorgaben der Freigabespezifikation belegen.



Abpackung

Die Verpackung des Tierarzneimittels (wie unter 2.1. beschrieben) entspricht den aktuellen, gesetzlichen Anforderungen.

Stabilität

Die Stabilität des Tierarzneimittels wurde unter ICH Bedingungen getestet. Aufgrund dieser Datenlage wurde eine Laufzeit für das Tierarzneimittel wie folgt festgelegt:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

2.4. Zusammenfassung

Die pharmazeutische Qualität von Naquadem 200 mg / 5 mg, Granulat zum Eingeben oder zur Herstellung einer Suspension für Rinder und Pferde wurde adäquat belegt.

3. Nichtklinische Aspekte

Da es sich um eine bezugnehmende Zulassung handelt und die Wirkstoffe international seit vielen Jahren hinlänglich bekannt sind, sind präklinische Studien nicht erforderlich.

3.1. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei Anwendung von Glukokortikoiden ist die Indikation immer sorgfältig zu prüfen.

Unter der Therapie mit glukokortikoidhaltigen Arzneimitteln wie Naquadem kann es zu einem schwereren Verlauf von Infektionen kommen.

Bestehende bakterielle und parasitäre Infektionen müssen vor dem Beginn einer Therapie mit dem Tierarzneimittel durch eine geeignete Behandlung beseitigt werden.

Die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen bei Kortikosteroidtherapie sind zu beachten, insbesondere hinsichtlich Diabetes mellitus, kongestiver Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz.

Bei Pferden kann die Anwendung von Glukokortikoiden eine Laminitis (Hufrehe) hervorrufen. Die Anwendung von Glukokortikoiden sollte bei Pferden daher nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen und die Tiere sollten während der Behandlung mit Glukokortikoiden engmaschig kontrolliert werden.

Bei Impfungen sollte ein angemessener zeitlicher Abstand zu einer Therapie mit Glukokortikoiden eingehalten werden. Eine aktive Immunisierung soll nicht während und bis zu 2 Wochen nach einer Glukokortikoidtherapie durchgeführt werden. Die Ausbildung einer ausreichenden Immunität kann auch bei Schutzimpfungen, die bis zu 8 Wochen vor Therapiebeginn erfolgt sind, beeinträchtigt sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender



Direkten Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Bei der Anwendung als Suspension Schutzhandschuhe tragen. Nach der Anwendung Hände waschen. Dexamethason kann Missbildungen des Fötus verursachen. Schwangere Frauen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Bei einem versehentlichen Haut-, Schleimhaut- oder Augenkontakt mit sauberem fließendem Wasser reinigen/spülen.

Bei versehentlichem Verschlucken umgehend ärztlichen Rat einholen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen.

3.2. Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit:

Die Anwendung von Kortikosteroiden im frühen Trächtigkeitsstadium führte bei Labortieren zu fetalen Anomalien. Die Anwendung im späten Trächtigkeitsstadium kann zu einem Abort oder einer Frühgeburt führen. Deshalb muss der zuständige Tierarzt vor einer Anwendung bei trächtigen Tieren Risiken und Nutzen der Behandlung sorgfältig prüfen.

Laktation:

Bei Anwendung während der Laktation kommt es beim Rind zu einer vorübergehenden Verminderung der Milchleistung. Bei säugenden Tieren nur nach strenger Indikationsstellung anwenden, da Glukokortikoide in die Milch übergehen und es zu Wachstumsstörungen der Jungtiere kommen kann.

3.3 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung, ist die Behandlung sofort abzubrechen und der behandelnde Tierarzt zu konsultieren.

3.4 Wartezeit

Rind

Essbare Gewebe: 5 Tage
Milch: 2 Tage

Pferd

Essbare Gewebe: 8 Tage
Nicht bei Pferden anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

3.5. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.



4. Klinische Aspekte

Basierend auf den vorgelegten und bekannten klinischen Daten wurden die klinisch-pharmakologischen Abschnitte der Fach- und Gebrauchsinformation unter Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Anforderungen und der Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien genehmigt.

Da es sich um eine bezugnehmende Zulassung handelt, sind keine weiteren klinischen Studien erforderlich.

4.1 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

- verstärkte Kaliumverluste
- diabetogene Wirkungen mit verminderter Glukosetoleranz, steroidinduziertem Diabetes mellitus und Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus
- ACTH-Suppression, reversible Inaktivitätsatrophie der Nebennierenrinde
- Immunsuppression mit erhöhtem Infektionsrisiko und negativen Auswirkungen auf den Verlauf von Infektionen
- verzögerte Wund- und Knochenheilung, Osteoporose, Arthropathie, Muskelschwund
- Hyperadrenokortizismus
- Pankreatitis
- Erniedrigung der Krampfschwelle, Manifestation einer latenten Epilepsie
- euphorisierende Wirkung, Erregungszustände
- Hautatrophie
- Glaukom, Katarakt
- Magen-Darm-Ulzera
- Polydipsie, Polyurie, Polyphagie
- reversible Hepatopathie
- Thromboseneigung
- Hypertonie
- Natriumretention mit Ödembildung, Hypokaliämie, Hypokalzämie
- Hufrehe
- vermehrt Nachgeburtverhalten
- vorübergehende Verminderung der Milchleistung

Bei Anwendung ante partum (letztes Trimenon) kann die Geburt frühzeitig ausgelöst werden.

4.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

Dexamethason

Dexamethason gehört zu den synthetischen Glukokortikoiden. Im Vergleich zu dem im Organismus



synthetisiertes Kortisol ist Dexamethason 25-30-mal stärker glukokortikoid wirksam, während die mineralokortikoiden Wirkungen sehr gering sind.

Dexamethason greift über eine Hemmung der ACTH-Synthese in den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis ein (negatives Feedback), was eine Hemmung der Kortisolsekretion in der Nebenniere bewirkt und zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz führen kann.

Seine pharmakologischen Eigenschaften entfaltet Dexamethason nach passiver Aufnahme in die Zellen. Dexamethason wirkt vor allem nach Bindung an einen zytoplasmatischen Rezeptor und Translokation in den Zellkern, von wo es durch Beeinflussung der Transkription und Bildung spezifischer mRNA zur Veränderung der Proteinsynthese der Zelle kommt.

Grundsätzlich hat Dexamethason, wie alle Glukokortikoide, Wirkungen auf den Kohlenhydrat- (Steigerung der Glukoneogenese), Protein- (Mobilisation von Aminosäuren durch katabole Stoffwechselvorgänge) und Fettstoffwechsel (Fettumverteilung), sowie antiinflammatorische, antiallergische, membranstabilisierende und immunsuppressive Qualitäten. Durch seine biologische Halbwertszeit von über 36 Stunden zählt Dexamethason zu den lang wirksamen Glukokortikoiden.

Die mediane letale Dosis (LD₅₀ von Dexamethason beträgt für die Maus nach subkutaner Applikation 500 - 700 mg/kg Körpergewicht (KGW). Wiederholte Verabreichung von Dexamethason an Ratten und Hunde führte zu Thymusinvolution und morphologischen Veränderungen der Nebenniere. Die chronische Anwendung von Dexamethason führt zu toxischen Wirkungen, die sich aus den vielfältigen pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz herleiten und zu den unter Nebenwirkungen genannten Symptomen führen.

Dexamethason ruft im Tierexperiment bei den Spezies Maus, Ratte, Hamster, Kaninchen und Hund Gaumenspalten und andere Fehlbildungen hervor.

Dexamethason zeigte in verschiedenen Tests kein mutagenes Potential. Zur Kanzerogenität von Dexamethason liegen keine Untersuchungen vor.

Trichlormethiazid

Trichlormethiazid ist ein Vertreter der Thiazid-Diuretika. Diese sind Weiterentwicklungen der Carboanhydrase-Hemmstoffe und besitzen ebenfalls eine Sulfonamidstruktur. Der Angriffspunkt für die diuretische Wirkung liegt im frühdistalen Tubulus und beruht auf einer Hemmung der Rückresorption von Natrium. Durch das hohe Na⁺-Angebot im distalen Tubulus kommt es zu einem verstärkten Austausch zwischen Na⁺ und K⁺ durch den Salz- und Flüssigkeitsverlust außerdem zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems mit einer erhöhten Aldosteron-Sekretion, die ebenfalls die K⁺-Ausscheidung verstärkt. Besonders zu Beginn der Behandlung kann es dadurch zu stärkeren K⁺-Verlusten kommen.

Es werden mehr Elektrolyte als Wasser ausgeschieden, wodurch der Urin hyperton ist.

4.3 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason

Der Zeitverlauf der Blutplasmakonzentration von Dexamethason ist nicht identisch mit dem Wirkungsverlauf. Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Plasmaspiegel innerhalb weniger Stunden erreicht. Die Plasmakonzentrationen von Dexamethason fallen dann mit einer Halbwertszeit von bis zu 5 Stunden tierartlich unterschiedlich wieder ab, die biologische Wirksamkeit dauert noch weiter an. Dexamethason ist zu ca. 70 % an Plasmaproteine gebunden. Pharmakologisch aktiv ist der freie ungebundene Anteil des Dexamethasons. Das Verteilungsvolumen von 1,2 l/kg bei Rind und Hund zeigt die gute Gewebepenetration von Dexamethason. Die Blut-/Hirnschranke wird von Dexamethason leicht, die Plazentarschranke tierartlich unterschiedlich gut passiert. Geringe Mengen treten auch in die Milch über.



Dexamethason wird, vorwiegend in der Leber, in verschiedene Metaboliten überführt, die nach Reduktion einer Keto-Gruppe mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure konjugiert hauptsächlich über die Niere und in geringerem Maße über die Galle ausgeschieden werden. Geringe Mengen werden auch unverändert ausgeschieden.

Trichlormethiazid

Nach oraler Gabe erfolgt eine gute Resorption, die Diurese beginnt nach ca. 1 Stunde. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Die Thiazide unterliegen im Nephron auch einer Rückresorption. Die Wirkung hält dosisabhängig 6-12 Stunden an.

5. Pharmakovigilanz

Der Antragsteller erbrachte den Nachweis, dass ihm eine adäquat qualifizierte für die Pharmakovigilanz verantwortliche Person sowie ein System zur Erfassung und Meldung sowohl von innerhalb als auch außerhalb der Europäischen Gemeinschaft aufgetretenen Nebenwirkungen zur Verfügung steht. Die vom Antragsteller vorgelegte detaillierte Beschreibung seines Pharmakovigilanz-Systems entspricht den Anforderungen des von der Europäischen Kommission erstellten und veröffentlichten Leitfadens über die Erfassung, Überprüfung und Vorlage von Berichten über Nebenwirkungen, einschließlich der technischen Anforderungen an den elektronischen Austausch von Pharmakovigilanzdaten gemäß international vereinbarten Formaten.

6. Overall conclusion, Nutzen-Risiko-Beurteilung und Empfehlung

Die Anwendung der gegenständlichen Tierarzneispezialität bei den beanspruchten Indikationen ist mit einer hohen klinischen Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit verbunden. Die zu erwartende Umweltbelastung ist gering und bei Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen in der Fachinformation besteht keine Gefahr für den Anwender.

Die vorliegenden Gutachten haben eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung für die gegenständliche Tierarzneispezialität ergeben.

Dem Antrag der Firma Animedica GmbH auf Zulassung gemäß § 10 Absatz 1, Ziffer 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idGF wurde mit Bescheid des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen vom 21.12.2016 stattgegeben.



Teil IV: Relevante Änderungen nach Zulassung

Alle Änderungen, die Fach- und Gebrauchsinformationen betreffen, werden in den BASG-Verlautbarungen unter <https://verlautbarung.basg.gv.at/> publiziert.

Aktuelle Versionen der Fach- und Gebrauchsinformationen der in Österreich zugelassenen (Tier-)Arzneispezialitäten können unter <https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/> abgerufen werden.