



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

Tilmovet 200 g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter für Schweine

Zulassungsnummer: V7005584.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	V7005584.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Tilmovet 200 g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter für Schweine, 200 g/kg, Granulat
Antragsteller	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 München
Wirkstoff(e)	Tilmicosin
ATC-vet Code	QJ01FA91
Zieltierart(en)	Schwein (Ferkel und Mastschwein)
Anwendungsgebiete	Schwein: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen, verursacht durch <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Pasteurella multocida</i> und andere Organismen, die empfindlich gegenüber Tilmicosin sind.
Datum der Zulassung	10.06.2022
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 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

Dies ist ein hybrid-generischer Antrag gemäß § 24 b AMG. Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel „Pulmotil G 20 %, 200 g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter für Schweine“ konnte in einer Bioäquivalenzstudie nicht nachgewiesen werden.

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels wurden deshalb unter Verwendung eigener Daten zufriedenstellend belegt. Die Erstzulassung von Pulmotil G 20 %, 200 g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter für Schweine wurde bewertet, bevor ein öffentlicher Beurteilungsbericht gesetzlich vorgeschrieben war. Daher stehen an dieser Stelle keine Einzelheiten zur Verfügung.

Die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die die gleichbleibende 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, 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 200 g/kg des Wirkstoffes Tilmicosin sowie Phosphorsäure 85 %, Macrogolglycerolricinoleat und Maisspindelmehl.

Behältnisse und Verschlüsse: Tilmovet 200 g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter ist verpackt in dreilagige Papierbeutel mit Polyethylen Innenschicht mit 1 kg oder 5 kg des Produktes.

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.

Das Arzneimittel wird entsprechend den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und den einschlägigen Europäischen Leitlinien hergestellt.

C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Tilmicosin ist ein bekannter Wirkstoff, der in der „United States Pharmacopeia“ (USP) 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 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.

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses von 3 Monaten ist durch Haltbarkeitsergebnisse (an mindestens 4 Chargen die über 3 Monate bei $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ - $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ gelagert wurden) belegt.

G. Weitere Angaben

Keine.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDSBEWERTUNG

Dies ist ein hybride generischer Antrag nach § 24 b (2) Satz 6 AMG mit Bezugnahme auf das Referenzprodukt „Pulmotil G20 % 200g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter für Schweine“.

III.A Sicherheitsversuche

Anwendersicherheit

Die Aspekte zur Sicherheit des Arzneimittels sind identisch mit dem Referenzarzneimittel. Die in der Produktbeschreibung angegebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind angemessen, um die Sicherheit des Arzneimittels für Anwender zu gewährleisten.

Umweltrisikobewertung

Eine Phase I und Phase II Umweltbewertung entsprechend den CVMP/VICH-Leitfäden wurde vorgelegt.

Phase I:

Eine Phase II Umweltrisikobewertung ist erforderlich, weil die Phase I Bewertung gezeigt hat, dass die berechnete Umweltkonzentration im Boden ($PEC_{soil\ initial} = 3649\ \mu\text{g}/\text{kg}$) größer 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ist und es keine Minderungsmaßnahmen gibt, die den PEC_{Boden} ändern.

Phase II

Eine Phase II Bewertung entsprechend den Anforderungen der Leitfäden „CVMP/VICH guideline GL38 und CVMP guideline on the Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38“ (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) wurde durchgeführt.

Die Daten sind vollständig und akzeptabel.

Physikalisch-chemische Eigenschaften			
Studie	Prüfrichtlinie	Ergebnis	Bemerkungen
Wasserlöslichkeit	OECD 105	547 mg/L	pH 7 Temperatur 25°C
Dissoziationskonstante (Wasser) pKa	OECD 112	pKa = 8,67; 6,55	Nur Angabe
n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient logK _{ow}	OECD 107	-2,5 -0,2 2,6	pH 5, 21°C pH 7, 21°C pH 9, 21°C

Verbleib in der Umwelt			
Boden Adsorption/Desorption	OECD 106	518,5 (sand; pH 5,1; C_{org} 0,81%; Ton 3%) 5020 (loam; pH 7,2; C_{org} 2,99%, Ton 27%)	Geo mean = 4271,4

Verbleib in der Umwelt				
		320,5 (loamy sand; pH 3,1; C _{org} 5,96%; Ton 6%) 22629 (pH 7,5; C _{org} 3,72%) 75317 (clay, pH 7,1; C _{org} 1,66; Ton 40.6%)		
Aerobe und anaerobe Transformation im Boden	OECD 307	DT ₅₀ /20°C, DFOP = 38,7 d (sand)/102 (k2) DT ₅₀ /20°C, DFOP = 60,8 d (loamy sand) / 664 d (k2) DT ₅₀ /20°C, SFO = 30,8 d (sandy loam) DT ₅₀ /20°C, HS = 38,7 d (sandy loam) DT ₅₀ 12°C, geomean von 4x Böden = 93,7 d Transformationsprodukte nicht untersucht % nicht extrahierbare Rückstände (NER): keine Angabe	k2: langsame Abbaurate Unmarkierte Testsubstanz	
Transformation in Gülle Schwein		DT ₅₀ 20°C = 7,2 d % Transformationsprodukte keine Angaben 19% Muttersubstanz nach 26 d Tage ½ Standard-Lagerungszeit % nicht extrahierbare Rückstände (NER): keine Angabe	Temperatur (bei der die Studie durchgeführt wurde): 20°C Unmarkierte Testsubstanz, nicht verwendbar für PEC refinement	

Wirkung auf Umweltorganismen				
Studie	Prüfrichtli nie	Endpunkt	Ergebnis <mit Einheit>	Bemerkungen*
Cyanobakterien- Wachstumshemmung <i>Synechococcus leopoliensis</i>	OECD 201	EC50	> 5,29 µg/l	Endpunkt: Wachstumsrate
Cyanobakterien- Wachstumshemmung <i>Synechococcus leopoliensis</i>	OECD 201	NOErC	1,57 µg/l	Stufe B
Daphnien-Immobilisierung <i>Daphnia Magna</i>	OECD 202	EC50	> 100000 µg/l	
Daphnien-Reproduktion	OECD 211	NOEC oder	µg/l	Stufe B nicht

Wirkung auf Umweltorganismen				
Studie	Prüfrichtlinie	Endpunkt	Ergebnis <mit Einheit>	Bemerkungen*
		EC10		erforderlich
Fisch, akute Toxizität <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	LC50	> 100000 µg/l	
Bodenmikroorganismen: Stickstofftransformation (28 Tage)	OECD 216	9% Effekt	8690 µg/kg	Triggerwert: 25% Abweichung von der Kontrolle
Bodenorganismen: Stickstofftransformation (100 Tage)	OEC 216	%Effekt	µg/kg	<i>nur wenn Effekt nach 28 Tagen gezeigt nicht erforderlich</i>
Fisch, frühes Lebensstadium/Spezies	OECD 210	EC10 oder NOEC	µg/l	<i>Stufe B</i> <i>Nicht erforderlich</i>
Pflanzenkeimungs- und - wachstumstest	OECD 208	EC50	EC50 > 303 mg/kg soil TS	<i>6 Spezies: Lolium perenne, Brassica napus, Glycine max, Cucumis sativus, Lycopersicum esculentum, Allium cepa</i>
Pflanzenkeimungs- und - wachstumstest	OECD 208	NOEC	303 mg/kg soil TS	<i>Stufe B</i> <i>6 Spezies s. o.</i>
Regenwurm/ <i>Enchytraeidae</i> /Reproduktion	OECD 220/222	NOEC	227,2 mg/kg soil TS	

*In dieser Spalte sollen, wenn zutreffend, Informationen zur analytischen Verifizierung der Testsubstanz (nominal (n), gemessen (m)), der Art der Exposition (statisch, Durchfluss, halb-statisch, gespiktes Sediment, etc.), zur Testsubstanz (Salz, Base) und zum Testmedium (z. B. Corg-Gehalt, u.ä.) eingefügt werden.

Risikocharakterisierung

Die berechnete Umweltkonzentration (PEC) wurde für jedes Kompartiment entsprechend den Anforderungen der Leitfäden „CVMP/VICH guideline GL6 und the CVMP guideline on the Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38“ berechnet.

Unter Verwendung der Bewertungsfaktoren (AF¹) entsprechend den VICH Leitfäden wurden für die einzelnen Umweltkompartimente die prognostizierten Konzentrationen berechnet, bei

¹ AF: Assessment Factor

denen keine Wirkungen zu erwarten sind (PNEC²) und mit den PEC Werten verglichen. Daraus ergeben sich die folgenden Risikoquotienten (RQ)³ für die Umwelt:

Umweltkompartiment	PNEC	PEC	RQ
Oberflächengewässer	0,157 µg/L	0,097 µg/L	0,618
Grundwasser	0,157 µg/l	0 µg/L	0
Bodenmikroorganismen: Stickstofftransformationstest	< 25% Unterschied bei der Stickstoff- umwandlung	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Boden	30300 µg/kg TS	3649 µg/kg TS	0,12

Die Risikocharakterisierung ergab Risikoquotienten kleiner als 1 für Oberflächengewässer, Grundwasser und Boden und deshalb kann davon ausgegangen werden, dass das Präparat kein unvertretbares Risiko für die Umwelt darstellen wird, wenn das Tierarzneimittel entsprechend der Fachinformation angewendet wird.

Die folgende Information bezüglich der Umwelteigenschaften wurde in die Produktliteratur aufgenommen: Tilmicosin ist persistent in Böden.

PBT Bewertung

	Relevante Ergebnisse	Schlussfol- gerung
Bioakkumulation	BCF nicht gefordert, Log Kow = 2,6 bei pH 9	nicht B/(v)B; Screening Kriterium logKow 4,5 wird unterschritten
Persistenz	DT _{50, soil, 12°C} = 129,7 d	P
Toxizität	NOEC = 0,157 µg/L	T
PBT-Bewertung:	Tilmicosin wird nicht als PBT oder vPvB eingestuft.	

² PNEC: predicted no effect concentration

³ RQ: Risikoquotient = PEC/PNEC

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Der Antragsteller hat zwei Rückstandsstudien durchgeführt, in denen Schweine mit ‚Tilmovet 200 g/kg Granulat zum Eingeben über das Futter für Schweine‘ in der beantragten Dosierung behandelt wurden. Proben von essbaren Geweben (Nieren, Leber, Fett und Muskel) wurden zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Rückstände in allen Geweben vor Ablauf der Wartezeit unter den Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limit – MRL) lagen.

Die Gehalte von Tilmicosin wurden mittels einer validierten UHPLC-MS/MS-Methode bestimmt.

MRLs

Tilmicosin ist in Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 mit folgenden Rückstandshöchstmengen gelistet:

Pharmakologisch wirksame(r) Stoff(e)	Marker-rückstand	Tierart(en)	Rückstands-höchst-menge(n)	Zielgewebe	Sonstige Vorschriften (gemäß Art.14 Abs. 7 der Verordnung (EG) Nr. 470/2009)
Tilmicosin	Tilmicosin	Geflügel	75 µg/kg	Muskel	Für Fisch betrifft der Muskel-Rückstandshöchstmengenwert „Muskel und Haut in natürlichen Verhältnissen“. Die Rückstandshöchstmengenwerte für Fett, Leber und Nieren gelten nicht für Fisch.
			1000 µg/kg	Leber	
			250 µg/kg	Nieren	
			75 µg/kg	Haut und Fett	
		Alle anderen zur Lebensmittelherzeugung genutzten Arten	50 µg/kg	Muskel	Für Schweine betrifft der Fett-Rückstandshöchstmengenwert „Haut und Fett in natürlichen Verhältnissen“. Nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Eier für den menschlichen Verzehr bestimmt sind.
			1000 µg/kg	Leber	
			1000 µg/kg	Nieren	
			50 µg/kg	Fett	
			50 µg/kg	Milch	

Macrogolglycerolricinoleat (E476) und Phosphorsäure (E338) sind in Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 mit dem Eintrag „Keine Rückstandshöchstmenge(n) erforderlich“ für alle für die Lebensmittelherzeugung genutzten Tierarten gelistet.

Maisspindelmehl ist in der Liste „Stoffe, die hinsichtlich der Rückstände von Tierarzneimitteln in Lebensmitteln tierischen Ursprungs als nicht in den Anwendungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 fallend gelten“ (EMA/CVMP/519714/2009) enthalten.

Wartezeiten

Auf der Grundlage der eingereichten Daten, ist eine Wartezeit von 24 Tagen für essbare Gewebe von Schweinen gerechtfertigt.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Dies ist ein hybrid-generischer Antrag gemäß § 24 b AMG. Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel konnte in einer Bioäquivalenzstudie nicht nachgewiesen werden. Es wurden daher weitere Unterlagen zur Wirksamkeit eingereicht, in denen der Antragsteller zufriedenstellend diskutiert hat, dass der Unterschied in der Bioverfügbarkeit des Präparats im Vergleich zum Referenzpräparat keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Resistenzentwicklung hat. Zudem wurde die Verträglichkeit mit Hilfe einer Verträglichkeitsstudie gezeigt. Die Wirksamkeit, die für dieses Tierarzneimittel beansprucht wird, entspricht derjenigen des Referenzarzneimittels.

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

Der Antragsteller hat eine Bioäquivalenzstudie vorgelegt.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass nach oraler Verabreichung einer identischen Dosis von Tilmicosin (als Phosphat), Tilmovet 200 g/kg Oral Granules (Testprodukt) und Pulmotil 20G (Referenzprodukt) nicht bioäquivalent waren.

Zieltierverträglichkeit

Im Rahmen einer GLP-konformen Verträglichkeitsstudie wurde die Zieltierverträglichkeit nachgewiesen.

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

Resistenz

Der Antragsteller konnte im Rahmen eines neuen Resistenzgutachtens nachvollziehbar belegen, dass die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Referenzpräparat keinen Einfluss auf die Resistenzentwicklung haben.

Bei Anwendung des Tierarzneimittels entsprechend der Fachinformation liegt kein erhöhtes Risiko zur Resistenzentwicklung vor.

Die Produktliteratur enthält angemessene Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

IV.B Klinische Studien

Die vom Antragsteller durchgeführte Bioäquivalenzstudie ergab Unterschiede in der Bioverfügbarkeit des Generikums gegenüber dem Referenzprodukt. Mit Hilfe zusätzlich eingereichter Unterlagen zur Wirksamkeit und Resistenz konnte der Antragsteller zufriedenstellend diskutieren, dass die höhere Bioverfügbarkeit keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Resistenzentwicklung hat.

Die Zieltierverträglichkeit wurde im Rahmen einer GLP-konformen Verträglichkeitsstudie nachgewiesen.

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.