



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

Milchsäure Bernburg 150 mg/g Lösung zur Sprühanwendung für Bienen

Zulassungsnummer: V7006152.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	V7006152.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Milchsäure Bernburg 150 mg/g Lösung zur Sprühanwendung für Bienen
Antragsteller	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg
Wirkstoff(e)	(S)-Lactic-Acid / Milchsäure (Ph.Eur.)
ATC-vet Code	QP53AG02
Zieltierart(en)	Honigbiene
Anwendungsgebiete	Zur Behandlung der Varroose (Varroa destructor) bei Honigbienen (Apis mellifera).
Datum der Zulassung	10.05.2022
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels unter Verwendung anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials (bibliografische Unterlagen) gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG

Pharmakovigilanz

Aus den vom Antragsteller eingereichten Unterlagen geht hervor, dass das Unternehmen über eine qualifizierte Person nach § 63a AMG verfügt.

Es wurde der Nachweis über die notwendige Infrastruktur zur Meldung aller Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemäß § 63h AMG erbracht.

Das Pharmakovigilanzsystem des Antragstellers wurde beschrieben.

Abschnitt 2

Die Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics, abgekürzt SPC) ist auf der Homepage 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 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 als Wirkstoff Milchsäure 90% (m/m) (hiervon ca. 90% als L-(+)-Enantiomer) und als sonstigen Bestandteil gereinigtes Wasser.

Die Lösung zur Sprühanwendung ist in einer Gewindeflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) enthalten. Verschlossen wird die Gewindeflasche mit einem kindersicheren Schraubverschluss aus Polypropylen. Es ist kein Umkarton vorhanden. Die Packungsgröße ist 1 Liter Lösung pro Flasche. Die Angaben zum Behältnis und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

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.

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

C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Milchsäure ((S)-Lactic-Acid) 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/oder ein vom European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) ausgestelltes Eignungszertifikat (Certificate of Suitability, CEP) wurden vorgelegt. Die Einhaltung der Anforderungen der Europäischen Leitlinie „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ wurde belegt.

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 von 12 Monaten ist durch Haltbarkeitsergebnisse (an zwei Chargen die über 12 Monate bei 25°C±2°C und 40%±5% Luftfeuchtigkeit gelagert wurden) belegt.

G. Weitere Angaben

Entfällt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

Der Antrag auf Zulassung des Tierarzneimittels zur Bekämpfung der Varroamilbe mittels Sprühverfahren erfolgte gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG unter Verwendung von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial. Bibliografische Unterlagen wurden eingereicht, um die Sicherheits- und Rückstandsbewertung für Part III zu belegen.

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

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

s. Part IVA. Präklinische Studien

Toxikologische Versuche

Der Antragsteller hat bibliographische Daten aus der ECHA-Datenbank (2021) eingereicht, die zeigen, dass Milchsäure eine geringe akute orale, dermale sowie inhalative Toxizität beim Labortier besitzt. Nach wiederholter oraler Verabreichung von Kalziumlaktat bis zu einer Konzentration von 30% über 20 Wochen wurden bei den behandelten Ratten keine toxischen Effekte der Milchsäure beobachtet. In einer Untersuchung zur Entwicklungstoxizität an Mäusen wurde nach oraler Gabe von 570 mg Milchsäure/ kg KG eine verzögerte Verknöcherung der Scheitelbeine festgestellt. Milchsäure hat weder genotoxische, noch kanzerogene Eigenschaften.

Milchsäure wurde als nicht - hautsensibilisierend nach Kontakt eingestuft. Die Ergebnisse zur Hautirritation von 88%iger Milchsäure ergaben ein hohes Irritationspotential bis hin zur Korrosivität beim Kaninchen, während die Haut von Meerschweinchen und Schwein gering, bzw. nicht empfindlich reagierte. Weiterhin gilt Milchsäure (88%) als hochgradig augenreizend.

Beobachtungen am Menschen

Der Antragsteller hat bibliografische Daten/Informationen eingereicht, die zeigen, dass Milchsäure natürlicherweise in fermentierten Nahrungsmitteln vorkommt, aber auch als

Zusatzstoff (E270) zur Konservierung eingesetzt wird. Die Festsetzung einer Höchstmenge der zulässigen täglichen Aufnahmemenge wurde für nicht notwendig erachtet. Milchsäure wird auch im Körper gebildet.

Anwendersicherheit

Der Antragsteller hat eine Bewertung der Anwendersicherheit gemäß den relevanten Richtlinien vorgelegt, die zeigt, dass das Tierarzneimittel, das 15% Milchsäure enthält, haut- sowie augen- und schleimhautreizende Eigenschaften besitzt.

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

Umweltrisikobewertung

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

Phase I:

Die Umweltrisikobewertung kann in Phase I beendet werden und es ist keine Phase II Prüfung erforderlich, weil der Wirkstoff eine natürliche Substanz ist, dessen Anwendung die Konzentration und Verteilung in der Umwelt nicht verändern wird.

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Der Antragsteller hat bibliografische Rückstandsdaten vorgelegt, die zeigten, dass die Sicherheit des von behandelten Bienenvölkern gewonnenen Honigs für Verbraucherinnen und Verbraucher bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Tierarzneimittels gewährleistet ist.

MRLs

Milchsäure ist in Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 mit dem Eintrag: „Keine Rückstandshöchstmengen erforderlich“ für alle lebensmittelliefernden Tiere aufgeführt.

Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, ist eine Wartezeit von Null Tagen für Honig gerechtfertigt.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Der Antrag auf Zulassung eines Tierarzneimittels erfolgte gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG unter Verwendung von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial. Bibliografische Unterlagen wurden eingereicht, um die Pharmakologie, Zieltierverträglichkeit und Wirksamkeit zu belegen.

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

Der Antragsteller hat bibliografisches Erkenntnismaterial vorgelegt, welches die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes beschreibt.

Pharmakodynamik

Milchsäure wirkt als Kontaktgift auf die phoretischen Stadien der Varroa-Milbe. Die Wirkungsweise von Milchsäure ist nicht vollständig bekannt. Man geht davon aus, dass der niedrige pH-Wert eine wichtige Rolle für die varroazide Wirkung spielt.

Pharmakokinetik

Die Milchsäure wird mittels Sprühbehandlung äußerlich auf die Biene aufgetragen und führt in der Folge auch zu einer Exposition der phoretischen Milben auf den Bienen. Mittels Körperkontakt verteilt sich die Milchsäure im Volk. Die weitere Pharmakokinetik in der Biene oder der Milbe ist nicht vollständig bekannt. Allerdings werden für eine varroazide Wirkung ausreichende Konzentrationen, offensichtlich insbesondere zeitnah nach der Applikation, erreicht, da dann ein besonders intensiver Milbenfall zu beobachten ist.

Ein Teil der Milchsäure wird schnell im Honig eingelagert. Milchsäure kommt bereits natürlicherweise im Bienenstock vor. Es ist daher davon auszugehen, dass die mit der Behandlung zugeführte Milchsäure den gleichen biochemischen Prozessen unterliegt wie die natürlich vorkommende Milchsäure.

Zieltierverträglichkeit

Der Antragsteller hat bibliographisches Erkenntnismaterial eingereicht, welches belegt, dass die zweimalige Behandlung von 8 ml 15% Milchsäure im Abstand von 3 Tagen verträglich ist. Bei der Sommerbehandlung mit Milchsäure ist darauf zu achten, dass, wenn offene Brut vorhanden ist, die Milchsäurelösung nicht senkrecht aufgesprüht werden sollte, um eine Schädigung der Brut zu vermeiden.

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

Resistenz

Die vorgelegte Literatur lässt darauf schließen, dass die Entwicklung eines Resistenzmechanismus gegen die physikalisch-chemische Wirkungsweise von Milchsäure als unwahrscheinlich angesehen wird. Bisher gibt es in der Literatur keine Hinweise auf eine mangelnde oder verminderte Wirksamkeit von Milchsäure, welche auf eine mögliche Resistenz zurückzuführen wäre.

Die Produktliteratur enthält angemessene Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

IV.B Klinische Studien

Der Antragsteller hat bibliografische Daten vorgelegt, die zeigen, dass das zweimalige Besprühen mit 8 ml 15% Milchsäure/Wabenseite im Abstand von 3 Tagen zu einer $\geq 90\%$ Wirksamkeit gegen Varroa Milben führte. Für die Sommer- sowie die Herbst-/Winterbehandlung ist wesentlich, dass keine gedeckelte Brut vorhanden ist, da Milchsäure nicht in diese hineinwirkt. Die Außentemperatur sollte zwischen 4°C und 10°C liegen. Bei garantierter Brutfreiheit darf die Außentemperatur auch über 10°C liegen, jedoch sollte keine Flugaktivität zu verzeichnen sein.

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.