



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

Dinolytic Forte 12,5 mg/ml

Zulassungsnummer:
402203.00.00



Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	402203.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml, Injektionslösung
Antragsteller	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 10785 Berlin
Wirkstoff(e)	Dinoprost-Trometamol
ATC-vet Code	QG02AD01
Zieltierart(en)	Rind
Anwendungsgebiete	• Verlegung des Brunst- und Ovulationszeitpunktes und Zyklussynchronisation bei Tieren mit ovulatorischem Zyklus • Zur Behandlung von Kühen mit funktionellen Gelbkörpern, die kein Brunstverhalten zeigen (Suböstrus oder stille Brunst) • Aborteinleitung bis Tag 150 der Trächtigkeit • Austreibung mumifizierter Früchte • Geburtseinleitung • Zur Behandlung von chronischer Metritis und Pyometra bei progesteronbedingter Zyklusblockade • Zur kontrollierten Zucht bei zyklischen Kühen: - Brunstsynchronisation - Ovulationssynchronisation in Kombination mit GnRH oder GnRH-Analoga als Teil einer termingerechten Besamung
Datum der Zulassung	20.10.2015
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels nach § 22 Abs. 2 AMG



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 Wirksamkeit des Arzneimittels wurde für die in der SPC genannten Anwendungsgebiete durch eine Bioäquivalenzstudie beim Rind belegt.

Die lokale Verträglichkeit der neuen Stärke des Arzneimittels wurde bei der Zieltierart Rind nachgewiesen. Auftretende lokale Nebenwirkungen wie kleine, feste Schwellungen an der Injektionsstelle, die bis zu 9 Tage anhalten können, aber nicht mit Rötung, Wärme oder Überempfindlichkeit verbunden sind, wurden ergänzt. Ebenso werden Nebenwirkungen wie eine vorübergehende Erhöhung der Körpertemperatur, ein leicht erhöhter Speichelfluss und mögliche lokale bakterielle Infektionen an der Injektionsstelle, die generalisieren können, 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.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis fällt zugunsten der Zulassung aus.

II. QUALITÄT

A. Zusammensetzung

Das Arzneimittel enthält 16,77 mg/ml Dinoprost-Trometamol und 16,5 mg/ml Benzylalkohol gelöst in Wasser für Injektionszwecke.

Das Fertigarzneimittel ist in Typ I – Glasbehältnissen verpackt, die mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen und einem Aluminium-Siegel mit Flip-off-Disc verschlossen sind.

Die Wahl der Zusammensetzung nach Art und Menge und die Wahl des Konservierungsmittels sind 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.

C. Kontrolle des Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Dinoprost Trometamol 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.

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 ist durch Haltbarkeitsergebnisse an zwei Chargen, die über 28 Tage bei 30°C/65% RH gelagert wurden, belegt.

G. Weitere Angaben

Keine Angaben.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

Es sind keine Rückstandsstudien notwendig, da Bioäquivalenz zu dem Präparat Dinolytic 5 mg/ml nachgewiesen wurde.

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

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

Umweltrisikobewertung

Die Umweltrisikobewertung kann in Phase 1 beendet werden. Dinoprost-Trometamol ist eine natürlich vorkommende Substanz, die im Zieltier umfangreich verstoffwechselt wird. Eine vertiefte Umweltrisikobewertung ist daher nicht erforderlich.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der eingereichten Daten 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

Rückstandsstudien

Es sind keine Rückstandsstudien notwendig, da Bioäquivalenz zu dem Präparat Dinolytic 5 mg/ml nachgewiesen wurde.

MRLs

Dinoprost-Trometamol ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 für alle zur Lebensmittelerzeugung genutzten Säugetierarten mit dem Eintrag „Keine Rückstandshöchstmenge(n) erforderlich“ gelistet.

Wartezeiten

Auf der Grundlage der Bioäquivalenz zu Dinolytic 5 mg/ml sowie gleicher Dosierung wurden die Wartezeiten für Dinolytic 12,5 mg/ml übernommen.

Rind: Essbare Gewebe: 2 Tage
Milch: Null Stunden

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Der Antragsteller bezieht sich mit der neu beantragten höheren Stärke bei gleich gebliebener Dosierung für das Rind auf das eigene Präparat Dinolytic 5 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder und Schweine. Bioäquivalenz mit diesem Tierarzneimittel wurde für das Rind nachgewiesen. Studien zum Nachweis der Wirksamkeit sind nicht erforderlich. Die Wirksamkeit, die für Dinolytic 12,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder beansprucht wird, entspricht derjenigen des Präparates Dinolytic 5 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder und Schweine.

IV.A Präklinische Studien

Bioäquivalenzstudie

Die Bioäquivalenzstudie wurde mit dem Referenzprodukt Lutalyse 5 mg/ml (in Deutschland unter dem Namen Dinolytic 5 mg/ml auf dem Markt) und dem Testprodukt Lutalyse HC (entspricht dem Präparat Dinolytic 12,5 mg/ml) nach GLP und gemäß der Bioäquivalenzleitlinie (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) durchgeführt.

In die crossover-Studie wurden zyklische nicht-laktierende Rinder (Milchfärsen) mit synchronisiertem Östruszyklus eingeschlossen. Es wurde die Konzentration von Dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$) und dessen primären Metaboliten 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ gemessen. Die Verwendung dieses Metaboliten für die Bestimmung der Bioäquivalenz und die Festlegung weiterer Grenzen von 0,70-1,43 für den pharmakokinetischen Parameter $C_{\max}$ wurde ausreichend begründet. Sowohl für $\text{AUC}_{0-t(\text{last})}$ als auch $C_{\max}$ lagen die Konfidenzintervalle in dieser Studie innerhalb der Standardgrenzen von 0,8-1,25.

Die Bioäquivalenz von Dinolytic 5 mg/ml Injektionslösung und Dinolytic 12,5 mg Injektionslösung wurde gezeigt.

Zieltierverträglichkeit

Der Antragsteller hat eine lokale Verträglichkeitsstudie nach intramuskulärer Injektion bei der Zieltierart Rind mit Dinolytic 12,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder in der beanspruchten Dosis von 25 mg Dinoprost (entsprechend 2 ml Injektionsvolumen) durchgeführt. Es wurden nicht laktierende und nicht trächtige Milchkühe untersucht.



Die Injektionsstelle wurde auf Entzündungszeichen wie Rötung, Hitze und Empfindlichkeit untersucht. Ebenso wurden pathologische und histopathologische Untersuchungen der Injektionsstelle vorgenommen.

Es wurden bei keinem Tier und zu keiner Zeit Hitze, Empfindlichkeit bzw. Rötungen an den Injektionsstellen festgestellt. Lediglich kleine feste Schwellungen an der Injektionsstelle traten auf, die aber nach 9 Tagen wieder verschwanden. Die pathologischen und histopathologischen Untersuchungen erbrachten nur minimale Veränderungen in den untersuchten Strukturen der Injektionsstelle.

Insgesamt wurde die intramuskuläre Gabe von 2 ml Dinolytic 12,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder an der Injektionsstelle sehr gut vertragen. Es wurden keine Veränderungen des Allgemeinbefindens festgestellt.

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

IV.B Klinische Studien

Vom Antragsteller wurden keine Labor- und Feldstudien durchgeführt, da die Wirksamkeit und systemische Verträglichkeit durch eine Bioäquivalenzstudie und die lokale Verträglichkeit durch eine Verträglichkeitsstudie nach intramuskulärer Injektion des zuzulassenden Tierarzneimittels beim Rind belegt wurden.

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 und 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. < Es erfolgt eine Anpassung an die jeweils aktuellen Produkttexte des deutschen Bezugsarzneimittels [bei Parallelimporten] >

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.

[Interner Hinweis: Die folgenden Angaben in Abschnitt 4 entfallen bei Parallelimporten]

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