



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

**PYRINAGIL 100 %
Pulver zum Eingeben für Schweine**

**Zulassungsnummer:
401029.00.00**

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	401029.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Pyrinagil 100 % Pulver zum Eingeben für Schweine
Zulassungsinhaber	Veyx-Pharma GmbH Söhreweg 6 34639 Schwarzenborn
Wirkstoff(e)	Acetylsalicylsäure
ATC-vet Code	QN 02 BA 01
Zieltierart(en)	Schwein
Anwendungsgebiete	Schwein: Zur Fiebersenkung bei infektiösen Erkrankungen, sofern erforderlich in Verbindung mit einer antibiotischen Behandlung. Zur Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen bei der Kolienterotoxämie.
Datum der Zulassung	22. Oktober 2007
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels unter Verwendung anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials (bibliografische Unterlagen) gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG und unter Verwendung der Ergebnisse der klinischen Prüfung nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und 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

Bei Pyrinagil 100 % Pulver zum Eingeben für Schweine handelt es sich um ein nicht-steroidales Antiphlogistikum mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure. Das Tierarzneimittel ist zur Anwendung bei Schweinen zur Fiebersenkung bei infektiösen Erkrankungen, sofern erforderlich in Verbindung mit einer antibiotischen Behandlung und zur Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen bei der Kolienterotoxämie bestimmt.

Acetylsalicylsäure ist ein in der Tiermedizin bekannter Wirkstoff. Es handelt sich um einen bibliografischen Antrag, wobei in erster Linie Unterlagen gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG eingereicht wurden. Die Unterlagen wurden durch eigene Studien nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und 3 AMG zur Pharmakologie und zur Prüfung der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit ergänzt.

Es konnte gezeigt werden, dass das Tierarzneimittel für die Zieltierart Schwein verträglich ist und sicher angewendet werden kann.

Mögliche unerwünschte Wirkungen durch Acetylsalicylsäure wie Schleimhautreizungen, -veränderungen und Geschwüre im Magen-Darm-Trakt, Blutgerinnungsstörungen, Nierenschädigung und das Verkrampfen der Muskeln, die die Atemwege umspannen, werden mit der entsprechenden Wichtung als Nebenwirkungen in der SPC genannt.

Das Tierarzneimittel 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 Tierarzneimittels wurde für die in der SPC genannten Anwendungsgebiete belegt.

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

II. QUALITÄT

A. Zusammensetzung

Das Arzneimittel besteht zu 100 % aus dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure. Sonstige Bestandteile sind nicht enthalten.

Das Behältnis besteht aus einer HDPE-Dose mit Alu-Siegel-Verschluss und Schraubdeckel. 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 des Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure 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.

Ein vom European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) ausgestelltes Eignungszertifikat (Certificate of Suitability, CEP) wurde vorgelegt.

D. 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.

E. Kontrolle der Zwischenprodukte

Es werden keine Zwischenprodukte hergestellt.

F. 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.

G. 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 belegt.

H. Genetisch modifizierte Organismen

Entfällt.

J. Weitere Angaben

Entfällt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure wird den schwachen Analgetika zugeordnet. Acetylsalicylsäure wirkt antiphlogistisch, peripher und zentral analgetisch sowie antipyretisch. Die Thrombozytenaggregation wird gehemmt. Die Wirkung von Acetylsalicylsäure beruht vor allem auf einer Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, das für die Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure verantwortlich ist. Prostaglandine spielen eine wesentliche Rolle als Verursacher von Entzündungen, Schmerzen und Fieber. Acetylsalicylsäure wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und bei der Resorption in der Schleimhaut und danach in der Leber in Salicylsäure umgewandelt. Der Antragsteller hat eine Studie eingereicht, die die Plasmaspiegelwerte für Salicylsäure beim Schwein nach oraler Gabe des Präparates bei der beanspruchten Dosis, dem Dosisintervall und der

Behandlungsdauer zeigen. Mit dem empfohlenen Dosierungsschema konnten therapeutisch wirksame Blutspiegel erzielt werden.

Toxikologische Versuche

Akute Toxizität:

Der Antragsteller hat bibliografische Daten eingereicht, die zeigen, dass die Hemmung der Prostaglandinbildung durch Acetylsalicylsäure und den Hauptmetaboliten Salicylsäure den Schutz der Magenschleimhaut vermindert.

Klinische Symptome einer akuten Intoxikation beim Tier sind Erbrechen, Benommenheit, Durchfall, beschleunigte Atmung, Übersäuerung des Körpers, Blutungen, Überwärmung des Körpers, Kreislaufzusammenbruch, Zittern, Krämpfe, Lungenödem und Koma.

Es kann bereits nach Anwendung der 2fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis beim Schwein zu Magen-Darm-Reizungen und Gewebeschädigung kommen.

Chronische Toxizität:

Bei hohen Dosierungen und langer Anwendungsdauer beim Schwein ist die Blutungsneigung durch die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit erhöht, eine Nierenschädigung ist möglich und das Verkrampfen der Muskeln, die die Atemwege umspannen, kann auftreten.

Klinische Symptome einer chronischen Intoxikation beim Tier sind Reizungen und Blutungen der Magen-Darm-Schleimhaut und Geschwüre mit nachfolgender Blutarmut und Nierenfunktionsschädigung. Die Schwere der klinischen Symptome und pathologischen Ereignisse ist dosisabhängig.

Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens ist bei Kombination von Acetylsalicylsäure mit anderen Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse möglich.

Bei Jungtieren (Schwein) ist aufgrund der noch nicht voll funktionsfähigen Leberenzyme die Ausscheidung des Wirkstoffes verzögert. Dies kann zu einem schnelleren Auftreten von toxischen Wirkungen führen.

Bei Schweinen und Ratten kann Acetylsalicylsäure bei gleichzeitigem Auftreten von Stress zur Bildung tiefer kraterartiger Geschwüre in der Magenschleimhaut führen.

Reproduktionstoxizität, einschl. Teratogenität:

Acetylsalicylsäure soll nicht bei tragenden und laktierenden Sauen angewendet werden, da der Einfluss einer Hemmung der Prostaglandinbildung auf die Trächtigkeit und Laktation beim Schwein ungeklärt ist. Im letzten Trächtigkeitsdrittel ist Acetylsalicylsäure kontraindiziert. Es könnte aufgrund des Wirkungsmechanismus zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, dem Verschluss eines wichtigen Blutgefäßes des Herzens beim Fetus und zu verstärkter Blutungsneigung bei Sau und Ferkeln kommen.

Das embryo- und fetotoxische Potential von Acetylsalicylsäure wurde bei Hunden, Ratten und Mäusen untersucht. Die Tiere reagierten mit hohen Totgeburtenraten und einer hohen Resorptionsrate von Embryonen. Bei hohen Dosierungen kam es bei Ratten zu teratogenen Wirkungen. Acetylsalicylsäure kann zu einem gestörten Geburtsverlauf führen.

Mutagenität:

Acetylsalicylsäure ist nicht mutagen.

Kanzerogenität:

Studien zur Kanzerogenität mit Acetylsalicylsäure wurden nicht durchgeführt. Es ist aufgrund der nicht vorhandenen Genotoxizität davon auszugehen, dass Acetylsalicylsäure kein kanzerogenes Potential hat.

Anwendersicherheit

Der Antragsteller hat eine Bewertung der Anwendersicherheit gemäß den relevanten Richtlinien vorgelegt, die zeigt, dass der direkte oder indirekte Kontakt über Haut und Schleimhäute des Anwenders wegen der Gefahr einer Sensibilisierung vermieden werden sollte. Deshalb wird in der Produktliteratur darauf hingewiesen, dass beim Umgang mit dem Präparat Handschuhe und Mundschutz zu tragen sind.

Diese 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.

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, sondern anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial (bibliographische Unterlagen) vorgelegt. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wird eine Sicherheitswartezeit von 1 Tag festgesetzt.

MRLs

Acetylsalicylsäure ist in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 (Verordnung 750/2001; Verordnung 129/2003) aufgenommen worden.

Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, ist eine Wartezeit für essbare Gewebe vom Schwein von 1 Tag gerechtfertigt.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie

Neben bibliografischen Unterlagen zur Pharmakologie hat der Antragsteller eine Studie zur Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure eingereicht, die bei der Zieltierart Schwein mit der empfohlenen therapeutischen Dosis, dem Dosisintervall und der Anwendungsdauer durchgeführt wurde (s. auch III.A).

Zieltierverträglichkeit

Die Verträglichkeit von Acetylsalicylsäure bei der Zieltierart Schwein wurde mit bibliografischen Daten und Ergebnissen einer eigenen Studie nach bestimmungsgemäßer Anwendung des Tierarzneimittels belegt.

Mit dieser Studie wurde die systemische Verträglichkeit des Wirkstoffes anhand ausgewählter Parameter untersucht. Die für die Versuchs- und Kontrollgruppen ermittelten Werte gaben keine Anhaltspunkte für einen negativen Einfluß der Acetylsalicylsäure.

Es traten keine makroskopischen und histopathologischen Veränderungen der Magenschleimhaut auf.

Aus den Ergebnissen der Studie lassen sich keine negativen Wirkungen des Tierarzneimittels Pyrinagil 100% für Schweine ableiten.

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

IV.B Klinische Studien

Feldstudien

Zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit für die Indikation „Zur Fiebersenkung bei infektiösen Erkrankungen, sofern erforderlich in Verbindung mit einer antibiotischen Behandlung beim Schwein“ wurde eine Feldstudie eingereicht. Für die Indikation „Zur Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen bei der Kolienterotoxämie des Schweines“ wurden geeignete bibliografische Unterlagen zu experimentellen Untersuchungen und Felduntersuchungen eingereicht. Diese Unterlagen belegen die klinische Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure bei den beanspruchten Indikationen mit der empfohlenen Dosis von 50 mg Pyrinagil 100 % pro Kilogramm Körpergewicht und der einmaligen täglichen Gabe über 5 bis 10 Tage.

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 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.

Es wurden folgende wesentlichen Änderungen vorgenommen:

- Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels.
Diese Änderung wurde in Abschnitt 1 und 3 eingearbeitet.
- Änderung des Zulassungsinhabers.
Diese Änderung wurde in Abschnitt 1 eingearbeitet.