

National Public Assessment Report Öffentlicher Beurteilungsbericht

Bezeichnung der Arzneispezialität:

Colixid 25 mg/g - Pulver zum Eingeben für Schweine

Teil I:	Informationen über das Verfahren.....	2
Teil II:	Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation	3
Teil III:	Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens	4
Teil IV:	Relevante Änderungen nach Zulassung	10

Dieser öffentliche Beurteilungsbericht wurde am 15.09.2016 erstellt.

Teil I: Informationen über das Verfahren

1. Bezeichnung der Arzneispezialität bei Zulassung

Colixid 25 mg/g - Pulver zum Eingeben für Schweine

2. Antragstyp

Arzneispezialität – veterinär (bezugsnehmende Zulassung gemäß § 10 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 48/2013)

3. Wirkstoff

COLISTIN SULFAT

4. Darreichungsform

Pulver zum Einnehmen

5. Stärke

25 mg/ g

6. Zulassungsinhaber

**Animed Service AG
Liebochstrasse 9
8143 Dobl
Österreich**

7. Verfahrensnummer

957703

8. Zulassungsnummer

8-01192

9. Zulassungsdatum

11.06.2013

Teil II: Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation

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

https://aspreister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=8-01192&type=DOTC_FACH_INFO

Die aktuelle Gebrauchsinformation finden Sie unter folgendem Link:

https://aspreister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=8-01192&type=DOTC_GEBR_INFO

Teil III: Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens

1. Einleitung

Es handelt sich um eine Zulassung gemäß § 10 Abs. 1 in Verbindung mit § 20 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 48/2013.

2. Qualitätsaspekte

2.1. Einleitung

Bei Colixid 25 mg/g - Pulver zum Eingeben für Schweine handelt es sich um weißes bis weiß-gelbliches kristallines Pulver zum Einnehmen, welches in Beutel aus Verbundfolie (Polyethylen) verpackt ist.

2.2. Wirkstoff

2.2.a. Beschreibung

Der Wirkstoff im vorliegenden Arzneimittel ist COLISTIN SULFAT

2.2.b. Spezifikation und Kontrolle

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

2.2.c. Stabilität

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

2.3 Fertigprodukt

2.3.a. Zusammensetzung

Wirkstoff:

1g Pulver enthält:

Colistinsulfat 25 mg

Hilfsstoffe:

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH

Traisengasse 5 | 1200 Wien | ÖSTERREICH | www.ages.at

DVR: 0014541 | Registergericht: Handelsgericht Wien | Firmenbuch: FN 223056z | UID: ATU 54088605



Zinkoxid 480,0 mg
Siliciumdioxid
Glucosemonohydrat

2.3.b. Hersteller

Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller ist Animed Service AG, Liebochstrasse 9, 8143 Dobl, Österreich.

2.3.c. Pharmazeutische Entwicklung

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

2.3.d. Freigabespezifikation und Kontrolle

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

2.3.e. Abpackung

Die Verpackung des Arzneimittels Beutel aus Verbundfolie (Polyethylen) entspricht den aktuellen, gesetzlichen Anforderungen.

2.3.f. Stabilität

Die Stabilität des Arzneimittels wurde unter ICH Bedingungen getestet. Aufgrund dieser Datenlage wurde eine Laufzeit für das Arzneimittel von 2 Jahren festgelegt.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 3 Monate

Haltbarkeit nach Einmischen in Futter: nach dem Einmischen sofort verfüttern.

Als Lagerungsbedingungen werden empfohlen:

Nicht über 25°C lagern.

Trocken lagern.

2.4. Zusammenfassung

Die pharmazeutische Qualität von Colixid 25 mg/g - Pulver zum Eingeben für Schweine wurde adäquat belegt.

3. Nichtklinische Aspekte

Die gegenständliche Arzneispezialität ist ein intestinales Antiinfektivum mit dem Wirkstoff Colistinsulfat (Polypeptidantibiotikum).

Das Tierarzneimittel ist zur Anwendung bei Schwein (Ferkel und Läufer bis 40 kg) zur Behandlung und Metaphylaxe von bakteriell bedingten Darmerkrankungen der Ferkel und Läufer, hervorgerufen durch gegenüber Colistin empfindliche, nicht-invasive *E.coli* vorgesehen.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Zur Prophylaxe einer Kristallurie ist für eine ausreichende Wasserversorgung während der Behandlung zu sorgen.

Wenden Sie Colistin nicht als Ersatz für gute Behandlungspraktiken an.

Colistin ist in der Humanmedizin ein Reserveantibiotikum zur Behandlung von durch bestimmte multiresistente Bakterien verursachten Infektionen. Um etwaige potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der weitverbreiteten Anwendung von Colistin zu minimieren, sollte seine Anwendung auf die Behandlung bzw. die Behandlung und Metaphylaxe von Erkrankungen beschränkt und das Arzneimittel nicht für die Prophylaxe angewendet werden.

Wann immer möglich sollte Colistin ausschließlich auf der Grundlage von Empfindlichkeitstests angewendet werden.

Eine von der Gebrauchsanweisung in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann zu Behandlungsfehlschlägen führen und die Prävalenz von Bakterien, die gegen Colistin resistent sind, erhöhen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Zur Vermeidung einer Sensibilisierung oder einer Kontaktdermatitis und wegen der Gefahr von schweren Fieberreaktionen nach Inhalation von Zinkoxidstaub, sind direkter Hautkontakt sowie Einatmen bei der Be- und Verarbeitung und/oder Anwendung zu vermeiden. Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus Schutzkleidung, Handschuhen, Mundschutz und Schutzbrille tragen.

Zur Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode ist zu beachten:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt.

Zu Überdosierung ist bekannt:

Nach einer Überdosierung können dieselben Symptome wie im Abschnitt 4 angeführt, auftreten.

Als erste Notfallmaßnahme ist für eine reichliche Trinkwasseraufnahme zu sorgen.

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

Die Wartezeit wurde wie folgt festgesetzt:

Schwein:

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH

Traisengasse 5 | 1200 Wien | ÖSTERREICH | www.ages.at

DVR: 0014541 | Registergericht: Handelsgericht Wien | Firmenbuch: FN 223056z | UID: ATU 54088605



essbare Gewebe: 2 Tage

Angaben zur Umweltverträglichkeit: Nicht zutreffend.

4. Klinische Aspekte

Die gegenständliche Arzneispezialität ist ein intestinales Antiinfektivum mit dem Wirkstoff Colistinsulfat (Polypeptidantibiotikum).

Das Tierarzneimittel ist zur Anwendung bei Schwein (Ferkel und Läufer bis 40 kg) zur Behandlung und Metaphylaxe von bakteriell bedingten Darmerkrankungen der Ferkel und Läufer, hervorgerufen durch gegenüber Colistin empfindliche, nicht-invasive *E.coli* vorgesehen.

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.

Zur Verträglichkeit bei der Zieltierart ist bekannt:

Bei oraler Gabe sind wegen der äußerst geringen Resorptionsrate toxische Erscheinungen kaum zu erwarten.

Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass es bei Neugeborenen, sowie bei Tieren mit schweren Darmerkrankungen und Nierenfunktionsstörungen aufgrund einer erhöhten enteralen Resorptionsrate von Colistin zu neuro- und nephrotoxischen Erscheinungen kommen kann, die sich einerseits in Parästhesie, Ataxie sowie neuromuskulärer Blockade und Apnoe, andererseits in Tubulusschäden mit Proteinurie, Hämaturie und Oligurie äußern können.

Die Toxizität von oral aufgenommenem Zinkoxid gilt als gering. Es kann allerdings zur Schädigung der Gastrointestinalschleimhaut und bei längerer Anwendung zu Kupfermangelzuständen mit hypochromer Anämie kommen. Außerdem werden Wachstumsdepression, verminderte Futteraufnahme sowie Gelenkschäden beschrieben. Die Toxizität von Zink wird in hohem Maße von der Verfügbarkeit anderer Mineralstoffe, insbesondere von Kupfer, beeinflusst.

In Fällen von allergischen und anaphylaktischen Reaktionen ist die Verabreichung des Arzneimittels sofort einzustellen und es sind unverzüglich Gegenmaßnahmen (Verabreichung von Glukokortikoiden, Antihistaminika, Kreislaufmitteln) einzuleiten.

Zu den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes ist folgendes bekannt:

Pharmakodynamische Eigenschaften

Colistin (Polymyxin E) ist ein Polypeptidantibiotikum, das in vitro bakterizide Wirkung gegenüber gramnegativen Bakterien (z.B. *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* oder *Yersinia* spp.) besitzt und auch auf Keime im Ruhezustand wirkt. Die antibakterielle Wirkung, die sich nur gegenüber extrazellulär gelagerten Keimen entfaltet, entsteht dadurch, dass Colistinsulfat mit Phospholipid-Komponenten in der

Zytoplasmamembran empfindlicher Keime reagiert und deren Permeabilität für aktive und passive Transportmechanismen verändert bzw. stört.

Das Endotoxin der gramnegativen Bakterien, welches aus dem Lipid A-Teil der Lipopolysaccharid-Moleküle (LPS) besteht, wird von Colistin gebunden und dadurch neutralisiert. Die Bedeutung dieses Mechanismus für den therapeutischen Effekt, namentlich die Verhinderung der Fähigkeit des Endotoxins, über Freisetzung von Zytokinen einen Schock zu induzieren, ist nicht klar.

In der Gruppe der Polymyxine besteht Kreuzresistenz, eine Resistenzentwicklung ist aber eher selten. Zinkoxid ist ein anorganisches Zinksalz, aus dem im sauren Milieu Zinkionen freigesetzt werden. Mit Salzsäure des Magens reagiert Zinkoxid unter Bildung von wasserlöslichem Zinkchlorid. In hohen Dosierungen entfaltet Zink antibakterielle Effekte, z.B. gegen *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* und *Staphylococcus aureus*. Außerdem gibt es Hinweise, dass anorganische Zinksalze die Virulenz von Mikroorganismen durch Hemmung der Virulenzfaktoren vermindern.

Colistin übt eine konzentrationsabhängige Wirkung gegen gramnegative Bakterien aus. Aufgrund der schlechten Resorption des Stoffs werden nach oraler Verabreichung hohe Colistinkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt, d. h. in der Zielregion, erreicht.

Angaben zur Pharmakokinetik

Polymyxine passieren Schleimhäute nur in geringem Umfang. Aus diesem Grunde wird Colistinsulfat nach oraler Gabe zu weniger als 0,5% resorbiert und wirkt daher überwiegend lokal im Darm. Bei Neugeborenen sowie bei Darmerkrankungen ist allerdings eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

Beim Schwein werden nach 25 mg Colistinsulfat/kg Körpergewicht 1,0 bzw. 4,0 µg/ml Serum bzw. Galle gemessen. Nach der doppelten Dosis liegen die Konzentrationen bei 8,3 bzw. 9,0 µg/ml.

Untersuchungen an Hunden zeigten, dass nur ein sehr geringer Anteil (0,3%) des verabreichten Colistins in unveränderter, aktiver Form renal und biliär ausgeschieden wird. Nach oraler Gabe wird der größte Teil der verabreichten Colistindosis im Darmkanal zu antibiotisch unwirksamen Molekülbruchstücken abgebaut und über die Fäzes ausgeschieden.

Das wasserunlösliche Zinkoxid reagiert mit der Salzsäure des Magens unter Bildung von wasserlöslichem und damit resorbierbarem Zinkchlorid. Der Umfang dieser Reaktion ist nicht bekannt.

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 Arzneispezialität 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 Arzneispezialität ergeben.

Dem Antrag der Firma Animed Service AG auf Zulassung gemäß § 10 Abs. 1 in Verbindung mit § 20 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 48/2013 wurde mit Bescheid des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen vom 11.06.2013 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 Arzneispezialitäten können unter <https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/> abgerufen werden.