



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

**Bela-Multivit AD<sub>3</sub>E forte**

**Zulassungsnummer: V7003514.00.00**

## Abschnitt 1

### ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	V7003514.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Bela-Multivit AD <sub>3</sub> E forte, 29,41 / 0,63 / 20,00 mg/ml, Emulsion z. Eingeben über d. Trinkwasser
Antragsteller	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Deutschland
Wirkstoff(e)	Retinolpalmitat Colecalciferol all-rac-alpha-Tocopherolacetat
ATC-vet Code	QA11JA
Zieltierart(en)	Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Huhn, Pute, Taube, Zier- und Singvogel
Anwendungsgebiete	Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Huhn, Pute, Taube, Zier- und Singvogel: Zur Therapie von kombinierten Vitamin A-, Vitamin D- und Vitamin E-Mangelerkrankungen und Substitutionen bei erhöhtem Bedarf.
Datum der Zulassung	13.08.2021
Art des Antrags	Zulassung einer fixen Kombination gem. §21 i.V.m. §22 (3a) 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

Beim vorliegenden Antrag handelt es sich um eine Änderung der Zulassung für das Tierarzneimittel Bela-Multivit AD<sub>3</sub>E forte. Das Tierarzneimittel ist zugelassen für die Behandlung von kombinierten Vitamin A-, Vitamin D- und Vitamin E-Mangelkrankheiten und Substitutionen bei erhöhtem Bedarf für die Zieltierarten Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Huhn, Taube, Zier- und Singvogel. Der jetzige Antrag wurde nach § 29 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) gestellt (entsprechend Art. 19 und Anhang I der Verordnung 2008/1234/EG) und betrifft die Erweiterung des Zieltierartenspektrums um die Pute für das gleiche Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine Änderung, die eine Neuzulassung erfordert.

Die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die die gleich bleibende Qualität des Arzneimittels sicherstellen.

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

1 ml des Tierarzneimittels enthält 29,41 mg Retinolpalmitat (entsprechend 50.000 IE Vitamin A), 0,63 mg Colecalciferol (entsprechend 25.000 IE Vitamin D) und 20,00 mg all-rac-alpha-Tocopherolacetat als Wirkstoffe sowie 0,5 mg Butylhydroxytoluol, 1,0 mg Sorbinsäure und 1,0 mg Kaliumsorbat als Antioxidantien. Als sonstige Bestandteile sind Macrogolglycerolricinoleat-35, Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Citronensäure- Monohydrat und Gereinigtes Wasser enthalten.

Das Tierarzneimittel wird in Flaschen zu 1000 ml oder in einem 5000 ml Kanister abgefüllt. Es können braune PVC-Rundflaschen verschlossen mit einer goldenen Aluminiumkappe mit Dichteinlage, braune PET Rundflaschen verschlossen mit einer goldenen Aluminiumkappe mit Dichteinlage oder weiße PE- Rundflaschen verschlossen mit einer weißen Kappe mit Einlage als Behältnisse für die 1000ml-Packungsgröße verwendet werden. Der weiße 5000 ml Kanister besteht aus PE und ist mit einem schwarzen Verschluss mit PE- Einlage und einem Sicherungsring verschlossen.

Dem Tierarzneimittel ist ein 30 ml Einweg-Becher mit Skala als Dosierhilfe beigelegt.

Die Wahl der Zusammensetzung, die Art und Menge der Antioxidantien 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.

### C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

Die Wirkstoffe Retinolpalmitat, Colecalciferol und all-rac-alpha-Tocopherolacetat sind bekannte Wirkstoffe, die im Europäischen Arzneibuch beschrieben sind. Die Wirkstoffe werden entsprechend den Anforderungen des Leitfadens für eine gute Herstellungspraxis (GMP) hergestellt.

Die für die Wirkstoffe 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 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 der Wirkstoffe wurden gemäß den einschlägigen EU-Leitlinien durchgeführt. Die Prüfergebnisse belegen die Stabilität des Wirkstoffs unter den festgesetzten Lagerungsbedingungen.

Um die Einhaltung der Spezifikation zu gewährleisten wird der Wirkstoff unmittelbar vor der Herstellung des Fertigarzneimittels vollständig entsprechend der Spezifikation geprüft.

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 28 Tagen und die Haltbarkeitsdauer der gebrauchsfertigen Zubereitung von 8 Stunden (in geschlossenen Tränksystemen) bzw. von 4 Stunden (in offenen Tränksystemen) ist durch Haltbarkeitsergebnisse belegt.

#### G. Weitere Angaben

Nicht zutreffend.

### III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

Da es sich um eine Erweiterung einer bestehenden Zulassung handelt, und sich die sicherheitsrelevanten Aspekte des Tierarzneimittels nicht verändert haben, sind vom Antragsteller hierzu keine neuen Daten oder Studien eingereicht worden, da sich der Antragsteller in diesen Punkten auf das Dossier der bestehenden Zulassung bezieht.

#### Anwendersicherheit

Der Antragsteller hat eine aktualisierte Bewertung der Anwendersicherheit gemäß den relevanten Richtlinien vorgelegt.

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

Es wurde einer Erweiterung der Zieltierarten nach §29 Abs.3 AMG beantragt. Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, da es sich um eine Erweiterung auf eine minor Species handelt nach "Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS) / limited market" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-rev.1). Es lagen bereits Wartezeiten zur major species Huhn vor. Bei gleicher Dosierung und gleicher Dauer der Behandlung wird die Wartezeit auf die neue minor species Pute extrapoliert. Bei der geringen Wartezeit von 0 Tagen ist ein zusätzlicher Faktor auf die Wartezeit nicht nötig.

#### MRLs

Vitamin A, Vitamin D und Vitamin E sind in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010. Gemäß Tabelle wurden keine MRLs festgelegt.

Pharmacologisch wirksamer Stoff	Tierart	Rückstandshöchstmeng	Zelgewebe	Sonstige Vorschriften	Therapeutische Einstufung
Vitamin A	Alle zur Lebensmittel-erzeugung genutzten Arten	Keine Rückstandshöchstmeng erforderlich	Nicht zutreffend	Kein Eintrag	Kein Eintrag
Vitamin D	Alle zur Lebensmittel-erzeugung genutzten Arten	Keine Rückstandshöchstmeng erforderlich	Nicht zutreffend	Kein Eintrag	Kein Eintrag
Vitamin E	Alle zur Lebensmittel-erzeugung genutzten Arten	Keine Rückstandshöchstmeng erforderlich	Nicht zutreffend	Kein Eintrag	Kein Eintrag

Butylhydroxytoluol (E321), Sorbinsäure (E200), Kaliumsorbat (E 202), Propylenglycol (E 1520), Dinatriumphosphat dodecahydrat (E 339), Zitronensäure-monohydrat (E 330) und macrogolglycerol 21 ricinoleat (E 475) sind Substanzen mit einer E-Nummer und damit in oben genannter Verordnung zugelassen als „no MRL required“ für alle lebensmittellieferndes Tiere.

## Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, ist eine Wartezeit für essbare Gewebe für folgende Spezies wie folgt gerechtfertigt:

Rind, Pferd, Schaf, Ziege:

Essbare Gewebe: null Tage

Milch: null Stunden

Schwein:

Essbare Gewebe: null Tage

Huhn, Taube, Pute:

Essbare Gewebe: null Tage

Eier: null Tag

## IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Bela Multivit AD<sub>3</sub>E forte ist ein seit vielen Jahren in Deutschland auf dem Markt befindliches Tierarzneimittel, das im Rahmen der Nachzulassung neu bewertet wurde und im Jahr 2005 eine Verlängerung der Zulassung erhielt. Das Tierarzneimittel ist zur Therapie von kombinierten Vitamin A-, Vitamin D- und Vitamin E-Mangelkrankungen und Substitutionen bei erhöhtem Bedarf zugelassen für Pferd (Pferd, Fohlen), Rind (Rind, Kalb), Schwein (Schwein, Ferkel), Schaf, Ziege, Huhn (Hühnerküken, Junghennen, Broiler, Legehennen, Elterntiere), Taube sowie Zier- und Singvogel.

Mit Bezug auf Art. 19 und Anhang I der Verordnung 2008/1234/EG ist die Erweiterung des Zieltierartenspektrums um die Pute beantragt worden. Da es sich bei der Pute um eine lebensmitteliefernde Tierart handelt, ist ein Zulassungsverfahren erforderlich. Die Pute wurde als ‚minor species‘ eingestuft. Daher ist eine Extrapolation von klinischen Daten der als ‚major species‘ eingestuft Zieltierart Huhn (Broiler) auf die Pute gerechtfertigt. In Ergänzung zu den bereits im Rahmen der Nachzulassung vorgelegten Unterlagen wurden neuere bibliographische Daten eingereicht. Für die Beurteilung wurden einschlägige EU-Leitlinien berücksichtigt.

### IV.A Präklinische Studien

#### Pharmakologie

Die Wirkungen der Vitamine A, D<sub>3</sub> und E sind in der öffentlich verfügbaren Literatur gut dokumentiert. Im Rahmen der Nachzulassung wurden bereits wesentliche publizierte Daten in einem Gutachten adressiert. Für die Vitamine A, D<sub>3</sub> und E kann davon ausgegangen werden, dass für Huhn und Pute ein vergleichbares pharmakologisches Verhalten zugrunde liegt. Ergänzend hat der Antragsteller neueres bibliographisches Erkenntnismaterial zu den pharmakologischen Wirkungen der betreffenden Vitamine eingereicht.

#### Zieltierverträglichkeit

Zur Bewertung der Verträglichkeit des Tierarzneimittels für die neue Zieltierart Pute hat der Antragsteller sich auf die Verträglichkeit beim Huhn als ‚major species‘ berufen. Diesbezüglich gibt es keine gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Außerdem wurden öffentlich verfügbare bibliographische Daten für die Zieltierart Pute einbezogen. Für die einmalige

Anwendung dieses Tierarzneimittels liegen keine Bedenken hinsichtlich der Zieltierverträglichkeit vor.

#### IV.B Klinische Studien

Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit des Tierarzneimittels beruht auf bibliographischen Daten. Diese konzentrieren sich auf die gesundheitlichen Auswirkungen einer ungenügenden Versorgung mit den Vitaminen AD<sub>3</sub>E sowie auf die Verbesserung der Symptome einer Unterversorgung durch kompensatorische Vitamingaben. Die Dosis für Puten wurde abgeleitet von der beim Broiler zugelassenen Dosis und berücksichtigt verschiedene Altersgruppen.

### V. BEURTEILUNG DES NUTZEN-RISIKOVERHÄLTNISSSES

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. |