



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

Soluvit AD₃E form

Zulassungsnummer: 401553.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	401553.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Soluvit AD ₃ E form, 100000 IE/ml, 50000 IE/ml, 50 mg/ml, Emulsion zum Eingeben
Antragsteller	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg-Scherfede
Wirkstoff(e)	Retinolpalmitat, Colecalciferol, all-rac-alpha-Tocopherolacetat
ATC-vet Code	QA11JA
Zieltierart(en)	Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Huhn, Ente, Gans, Pute
Anwendungsgebiete	Bei Vitamin A-, D- und E-Mangel und zur Substitution der Vitamine A, D und E bei erhöhtem Bedarf.
Datum der Zulassung	08.05.2012
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels unter Verwendung anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials (bibliografische Unterlagen) gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 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

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

Die Verträglichkeit des Arzneimittels wurde bei den Zieltierarten nachgewiesen; mögliche 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 die Wirkstoffe Retinolpalmitat 58,82 mg/ml (entsprechend 100000 IE), Colecalciferol 1,25 mg/ml (entsprechend 50000 IE) und all-rac-alpha-Tocopherolacetat 50 mg/ml sowie all-rac-alpha-Tocopherol 1 mg/ml, Natriumedetat 1 mg/ml, Butylhydroxytoluol 1 mg/ml und Natriumbenzoat 10 mg/ml und die sonstigen Bestandteile Propylenglycol, Macrogolglycerolricinoleat-35, Citronensäure-Monohydrat und Gereinigtes Wasser.

Als Behältnisse werden 1000-ml- und 5-Liter-HDPE-Kunststoffflaschen mit Alu/PE-Siegelplatte und Kunststoffschraubverschluss verwendet. Die Angaben zum Behältnis und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

Die Wahl der Zusammensetzung und der Art und Menge der Konservierungsmittel und 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.

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

C. Kontrolle des 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 der Wirkstoffe sicherzustellen. Die vorgelegten Chargenergebnisse belegen die Einhaltung der Spezifikationen.

Es wurde auf Certificates of Suitability (CEP) und ein Active Substance Master File (ASMF) Bezug genommen.

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.

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 der Wirkstoffe wurden gemäß den einschlägigen EU-Leitlinien durchgeführt. Die Prüfergebnisse belegen die Stabilität der Wirkstoffe 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 28 Tagen und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung von 12 Stunden wurde durch Haltbarkeitsergebnisse belegt.

G. Genetisch modifizierte Organismen

Entfällt.

H. Weitere Angaben

Entfällt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

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

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

Der Antragsteller hat bibliografische Daten zum Wirkungsmechanismus von Vitamin A, Vitamin D₃ und Vitamin E eingereicht. Diese Daten können wie folgt zusammengefasst werden:

Vitamin A (Retinol)

Vitamin A gehört als ein fettlösliches Vitamin zu denjenigen Vitaminen, die ähnlich einem Steroidhormon die Genexpression beeinflussen. Es hat dadurch eine zentrale Bedeutung für das Wachstum, die Differenzierung von Zellen, zahlreiche Vorgänge im Bereich der Reproduktion männlicher und weiblicher Tiere und des Menschen, im Sehvorgang, in der Knochenentwicklung und in der Immunantwort des Körpers.

Sowohl eine Mangel- als auch eine Überversorgung führen in den oben genannten Bereichen zu schwerwiegenden Störungen bei Mensch und Tier. Der Plasma-Vitamin-A-Gehalt unterliegt einer strengen homöostatischen Kontrolle und lässt erst bei extremer Unter- oder Überversorgung mit Vitamin A eine eindeutige Aussage über den Versorgungsstatus des Tieres zu. Die beste Aussage über den Vitamin-A-Status gibt die Leberbiopsie.

Die Leber hat im Vitamin-A-Stoffwechsel eine zentrale Bedeutung als Vitamin-A-Speicher. Aufgrund seiner stark morphogenen Wirkung stellt vor allem das Oxidationsprodukt des Vitamin A, die Retinsäure, ein potentiell Teratogen dar. Aber auch bei einer Überversorgung mit Retinol und Retinylestern konnten beim Tier teratogene Effekte beobachtet werden.

Für Retinol gibt es keine Hinweise auf kanzerogene oder mutagene Eigenschaften.

Vitamin D₃ (Colecalciferol)

Vitamin D gehört ebenfalls als ein fettlösliches Vitamin zu denjenigen Vitaminen, die ähnlich einem Steroidhormon die Genexpression beeinflussen. Es hat eine zentrale Bedeutung in der Regulation des Kalziumstoffwechsels des Organismus. Bei den meisten Tierarten, insbesondere beim Geflügel, ist Vitamin D₃ stärker als Vitamin D₂ (Ergocalciferol) wirksam. Für Vitamin D₃ gibt es keine Hinweise auf teratogene, kanzerogene oder mutagene Eigenschaften.

Vitamin E (α -Tocopherol)

Vitamin E gehört auch zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine.

Die Tocopherole sind wichtige physiologische Antioxidantien. Vitamin E schützt die ungesättigten Fettsäuren (z. B. in den Lipiden von zytoplasmatischen und mitochondrialen Membranen) gegen Oxidation.

Neben seiner Bedeutung als Antioxidans stimuliert Vitamin E die Bildung von Prostaglandin E aus Arachidonsäure und hemmt die Blutgerinnung. In seiner Schutzfunktion für Leukozyten und Makrophagen gewährleistet es die Phagozytose und stimuliert die Immunantwort.

Eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin E begünstigt ernährungsbedingte Erkrankungen wie Muskeldystrophie, exsudative Diathese, Enzephalomalazie und Lebernekrosen.

Ein Überangebot von ungesättigten Fettsäuren begünstigt Vitamin-E-Mangelerkrankungen. Die Toxizität von Vitamin E ist gering, erst bei extrem hohen Dosen wird ein retardiertes Wachstum beobachtet.

Für Vitamin E gibt es keine Hinweise auf teratogene, kanzerogene oder mutagene Eigenschaften.

Der Antragsteller hat bibliografische Daten zur Pharmakokinetik von Vitamin A, Vitamin D₃ und Vitamin E eingereicht. Diese Daten können wie folgt zusammengefasst werden:

Vitamin A (Retinol)

Vitamin A wird enteral fast vollständig resorbiert, zur Leber transportiert und dort gespeichert. Die Ausscheidung erfolgt als Glucuronid vorwiegend mit der Galle. Im Dünndarm wird es nach Spaltung erneut resorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Ein Teil des Vitamin A wird renal eliminiert.

Vitamin D₃ (Colecalciferol)

Vitamin D₃ kann aus den Vorstufen durch UV-Bestrahlung der Haut im Körper selbst gebildet oder als Colecalciferol von außen zugeführt werden.

Die Resorption über den Dünndarm erfolgt zu etwa 80 %. Über die Lymphe gelangt es in die Pfortader und Leber. Vitamin D₃ wird durch Hydroxylierung in der Leber in die biologisch aktiven Hydroxyverbindungen überführt. In der Niere findet die Bildung von 1,25- und von 24,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ statt. Die höchste biologische Wirksamkeit hat das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol).

Vitamin E (α-Tocopherol)

Nach der oralen Verabreichung gelangt Vitamin E über die Lymphe in die Blutbahn und erreicht nach 4 bis 9 Stunden Plasmaspitzen Spiegel. Im Blut tritt Vitamin E hauptsächlich an β-Lipo-Proteine gebunden auf. Es kommt zur Anreicherung in der Leber, Herzmuskulatur, im Fettgewebe und der Nebennierenrinde. Der größte Teil des Vitamin E wird über die Leber bzw. Galle ausgeschieden, der Rest über den Urin.

Toxikologische Versuche

Der Antragsteller hat bibliografische Daten eingereicht, die zeigen, dass bei Beachtung der Hinweise zur Überdosierung von Vitamin A, insbesondere während der Trächtigkeit und Laktation, von einer guten Zieltierverträglichkeit insbesondere bei der oralen Darreichungsform über das Trinkwasser ausgegangen werden kann.

Anwendersicherheit

Die in der Produktliteratur aufgeführten 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.

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, da es sich um einen bibliographischen Antrag handelt.

MRLs

Die Vitamine A, D und E sind in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 enthalten. Für alle drei Wirkstoffe sind keine Rückstandshöchstmengen erforderlich.

Wartezeiten

Folgende Wartezeiten sind gerechtfertigt:

Rind, Pferd, Schaf, Ziege:

Essbare Gewebe: 0 Tage

Milch: 0 Tage

Schwein:

Essbare Gewebe: 0 Tage

Huhn, Ente, Gans, Pute:

Essbare Gewebe: 0 Tage

Eier: 0 Tage

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Entsprechend der Leitlinie "Fixed Combination Products" (in: European Commission: The Rules Governing Veterinary Medicinal Products in the European Union, Vol. VII - Guidelines for the Testing of Veterinary Medicinal Products, 1998) müssen Anteil und Dosis jedes wirksamen Bestandteils für alle beanspruchten Indikationen zweckmäßig sein.

Da es bei Vitaminen schwierig sein kann, den positiven Beitrag jedes wirksamen Bestandteils zu belegen, werden Vitaminkombinationen dann als wirksam und sicher angesehen, wenn die Indikation auf die Beseitigung eines Mangels, bei dem die Behandlung mit einer fixen Kombination gerechtfertigt ist und die maximale Tagesdosis nicht das international und wissenschaftlich anerkannte Limit übersteigt, beschränkt wird.

Das Präparat ist zugelassen für die Indikation:

„Bei Vitamin A-, D- und E-Mangel und zur Substitution der Vitamine A, D und E bei erhöhtem Bedarf bei folgenden Tierarten bzw. Altersgruppen: Pferde, Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Hühner, Enten, Gänse und Puten.“

Die Anwendung dieser Vitaminkombination in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit entspricht Lehrbuchwissen.

IV.A Präklinische Studien

Pharmakologie (*bibliografischer Antrag*)

Zieltierverträglichkeit

Es handelt sich um einen bibliographischen Antrag, der ursprünglich im Rahmen der Nachzulassung beurteilt wurde.

Bei Beachtung der Hinweise zur Überdosierung von Vitamin A, insbesondere während der Trächtigkeit und Laktation, kann von einer guten Zieltierverträglichkeit insbesondere bei der oralen Darreichungsform über das Trinkwasser ausgegangen werden.

IV.B Klinische Studien

Laborstudien (keine Studien, bibliografischer Antrag)

Feldstudien (keine Studien, bibliografischer Antrag)

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.

Bisher sind keine wesentlichen Änderungen erfolgt.