



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

Maprelin XP10 75 µg/ml

Zulassungsnummer:

401070.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	401070.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Maprelin XP10 75 µg/ml Injektionslösung für Schweine
Antragsteller	Veyx-Pharma GmbH, Söhreweg 6, 34639 Schwarzenborn
Wirkstoff(e)	Peforelin
ATC-vet Code	QH01CA
Zieltierart(en)	Schwein
Anwendungsgebiete	<ul style="list-style-type: none">• Brunststimulation bei Sauen nach Absetzen der Ferkel• Brunststimulation bei geschlechtsreifen Jungsauen nach vorangegangener Zyklusblockade
Datum der Zulassung	08.07.2008
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels unter Verwendung der Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche und der klinischen Prüfung nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und Nr. 3 AMG und § 23 AMG sowie unter Vorlage anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials (22 Abs. 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

Peforelin, der wirksame Bestandteil des Tierarzneimittels Maprelin XP10, ist ein GnRH-Analogon, das erstmals zugelassen wird. Im Unterschied zu anderen GnRH-Analoga stimuliert injiziertes Peforelin beim Schwein bis zur maximalen Anwendungsdosis FSH selektiv. Für die durchgeführten Studien und klinischen Versuche konnte auf einen relativ großen Bestand von Veröffentlichungen und Versuchsberichten über Gonadorelinanaloga zurückgegriffen werden. In den entsprechend der Leitlinien zur Guten Laborpraxis bzw. Guten Klinischen Praxis durchgeführten präklinischen und klinischen Versuchen erwies sich Peforelin als geeignet zur Brunststimulation und Maprelin XP10 als gut verträglich und wirksam zur Brunststimulation von Sauen nach dem Absetzen der Ferkel und von geschlechtsreifen Jungsauen nach vorausgegangener Zyklusblockade.

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

Die Verträglichkeit des Arzneimittels wurde bei der Zieltierart nachgewiesen.

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 pro ml 75 µg Peforelin als Wirkstoff und 1,0 mg Chlorocresol als Konservierungsmittel. Die sonstigen Bestandteile sind Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Als Behältnisse und Verschlüsse werden farblose Durchstechflaschen aus Glas, Typ I, mit fluorierten Bromobutylgummistopfen und Aluminiumbördelkappen verwendet. Die Angaben zum Behältnis und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

Die Wahl der Zusammensetzung und die Art und Menge 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.

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

C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Peforelin ist ein bekannter Wirkstoff. 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.

Für den Wirkstoff wurde ein Active Substance Master File (ASMF) 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 von 28 Tagen ist durch Haltbarkeitsergebnisse (an einer Charge, die über 28 Tage bei 2 °C - 8 °C gelagert wurde) belegt.

H. Genetisch modifizierte Organismen

Nicht zutreffend.

J. Weitere Angaben

Nicht zutreffend.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

In Studien an Schweinen wurde gezeigt, dass parenteral zugeführtes Peforelin die FSH-Ausschüttung selektiv und dosisabhängig stimuliert, während bis zur maximalen Anwendungsdosis keine LH-Ausschüttung nachzuweisen war.

Der Antragsteller hat auch Studien durchgeführt, die zeigen, dass Peforelin nach intramuskulärer Applikation rasch resorbiert wird. Die Elimination findet aus der Blutbahn schnell statt, während die hormonelle Wirkung für mehrere Stunden anhält.

GnRH-Analoga sind nur kurzzeitig in der Leber, den Nieren und in der Hypophyse nachweisbar. Dort werden sie enzymatisch zu biologisch inaktiven Metaboliten abgebaut, die dann auf renalem Wege ausgeschieden werden.

Toxikologische Versuche

Entsprechend der Risikobewertung anderer GnRH-Analoga hat der Antragsteller keine Daten zur Toxikologie von Peforelin, sondern bibliographische Daten zu einem Gonadorelinanalogon eingereicht, die zeigen, dass keine toxischen Effekte nach einmaliger parenteraler Applikation zu erwarten sind. Wiederholte parenterale Verabreichung führt zu einer Hemmung der Hormonausschüttung (FSH,LH) aus der Hypophyse und damit zu einer Beeinträchtigung der hormonellen Regulation der Fortpflanzung und Geschlechtsorgane. Diese „toxischen“ Effekte sind physiologische Folgereaktionen der pharmakologischen Wirkung. Die Toxizität von GnRH-Analoga nach oraler Aufnahme wird generell als vernachlässigbar gegenüber der parenteralen Aufnahme angesehen, da die Bioverfügbarkeit sehr gering ist. Dies wurde durch eine Studie mit Peforelin an Schweinen bestätigt. GnRH-Analoga haben weder ein mutagenes, noch ein karzinogenes Potential.

Anwendersicherheit

Der Antragsteller hat eine Bewertung der Anwendersicherheit gemäß den relevanten Richtlinien vorgelegt, die zeigt, dass Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber GnRH-Analoga und Schwangere aufgrund des Risikos einer versehentlichen Selbstinjektion dieses Präparat nicht verabreichen sollen. Bei versehentlichem Kontakt ist die Haut mit Wasser und Seife gründlich zu reinigen, bzw. die Augen mit Wasser gründlich zu spülen. Die in der Produktliteratur aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind ausreichend, um die Sicherheit des Anwenders zu gewährleisten.

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

Der Antragsteller hat bibliographische Daten und eigene Studien zur oralen Bioverfügbarkeit vorgelegt. Für die essbaren Gewebe vom Schwein kann nach Behandlung mit Maprelin XP10 eine Wartezeit von 0 Tagen festgesetzt werden.

MRLs

Die Substanz Peforelin ist zur Anwendung beim Schwein in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 (EMEA/CVMP/ 111444/2006) aufgenommen worden.

Wartezeiten

Auf dieser Grundlage ist eine Wartezeit von 0 Tagen für die essbaren Gewebe vom Schwein nach intramuskulärer Behandlung mit Maprelin XP10 gerechtfertigt.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

IV. A Präklinische Studien

Pharmakologie

Pharmakodynamik

In Studien an Schweinen wurde gezeigt, dass parenteral zugeführtes Peforelin die FSH-Ausschüttung selektiv und dosisabhängig stimuliert, während bis zur maximalen Anwendungsdosis keine LH-Ausschüttung nachzuweisen war.

Die pharmakologische Klassifikation lautet: Stoff- oder Indikationsgruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonist, ATCvet Code QH01CA.

Pharmakokinetik

Peforelin wird nach intramuskulärer Applikation rasch resorbiert. Die Elimination aus der Blutbahn findet schnell statt, während die hormonelle Wirkung für mehrere Stunden anhält. GnRH-Analoga sind nur kurzzeitig in der Leber, den Nieren und in der Hypophyse nachweisbar. Dort werden sie enzymatisch zu biologisch inaktiven Metaboliten abgebaut, die dann über die Nieren ausgeschieden werden.

Verträglichkeit bei den Zieltierarten

Untersuchungen, in denen Maprelin XP10 (Wirkstoff: Peforelin) bis zur 3fachen Überdosierung angewendet wurde, umfassten die üblichen klinischen, hämatologischen, klinisch-chemischen, pathologisch-anatomischen und -histologischen sowie immunologischen Parameter. Es traten weder systemische noch lokale Unverträglichkeiten auf.

Schlussfolgerungen aus den vorklinischen Unterlagen

Die Ergebnisse der Untersuchungen ergaben die Eignung von Peforelin zur Brunststimulation bei Sauen. Maprelin XP10 (Wirkstoff: Peforelin) erwies sich in den Untersuchungen zur Zieltiersicherheit als verträglich.

IV. B Klinische Studien

Klinische Studien zur Dosisfindung und Dosisbestätigung wurden zumeist unter Feldbedingungen in Ferkelerzeugerbetrieben an gesunden Zuchttieren durchgeführt. Die Indikation „Brunststimulation bei Sauen nach Absetzen der Ferkel“ wurde an primi- und pluriparen Sauen untersucht. Diesen wurde Maprelin XP10 (Wirkstoff: Peforelin) in verschiedenen Dosierungen 24 Stunden nach dem Absetzen der Ferkel injiziert. Als Kontrolle dienten mit zur Brunststimulation zugelassenen Präparaten behandelte oder unbehandelte Tiere. Die Wirksamkeit der als geeignet erwiesenen Dosis wurde abhängig von der Parität mit unterschiedlich hohen Dosen nachgewiesen (primipare Sauen: 0,5 ml Maprelin XP10; pluripare Sauen: 2 ml Maprelin XP10).

Die Wirksamkeit von Maprelin XP10 (Wirkstoff: Peforelin) zur „Brunststimulation bei geschlechtsreifen Jungsauen nach vorausgegangener Zyklusblockade“ wurde nach Injektion von 2 ml Maprelin XP10 zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beendigung der zyklusblockierenden Medikation untersucht. Als optimal erwies sich ein zeitlicher Abstand von 48 Stunden. Die Wirksamkeit wurde im Feld bei zyklusblockierten Jungsauen im Vergleich zu nicht brunststimulierten und PMSG-stimulierten zyklusblockierten Sauen bestätigt. Maprelin XP10 wurde ohne Nebenwirkungen vertragen.

Schlussfolgerungen aus den klinischen Unterlagen

Die klinischen Feldversuche wurden entsprechend dem Stand des Wissens unter Bedingungen durchgeführt, unter denen Maprelin XP10 (Wirkstoff: Peforelin) eingesetzt werden wird. Sie bestätigten die Verträglichkeit und die Wirksamkeit von Maprelin XP10 bei der Brunststimulation von Sauen nach Absetzen der Ferkel sowie bei der Brunststimulation bei geschlechtsreifen Jungsauen nach vorausgegangener Zyklusblockade.

V. Beurteilung des Nutzen-Risikoverhältnisses

Mit Maprelin XP10 (Wirkstoff: Peforelin) werden Fortpflanzungsvorgänge bei gesunden Sauen zeitlich moduliert. Nach bestimmungsgemäßem Gebrauch ist ein gesundheitliches Risiko weder für das Tier noch für den Anwender oder Konsumenten von Schweinefleisch behandelter Tiere zu erkennen. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bewertet.

Die Qualität sowie die 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 wurden keine wesentlichen Änderungen vorgenommen.