

## National Public Assessment Report Öffentlicher Beurteilungsbericht

Bezeichnung der Arzneispezialität:

### **Galactobene Max 750 mg - Gel zur intramammären Anwendung für Rinder**

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.....	8

**Dieser öffentliche Beurteilungsbericht wurde am 07.01.2019 erstellt.**

## **Teil I: Informationen über das Verfahren**

### **1. Bezeichnung der Arzneispezialität bei Zulassung**

**Galactobene Max 750 mg - Gel zur intramammären Anwendung für Rinder**

### **2. Antragstyp**

**Arzneispezialität - veterinär (Zulassung gemäß § 9a Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idgF)**

### **3. Wirkstoff**

**LINCOMYCIN HYDROCHLORID MONOHYDRAT**

### **4. Darreichungsform**

**Gel**

### **5. Stärke**

**750 mg**

### **6. Zulassungsinhaber**

**PRO ZOON Pharma  
Karl Schönherr Str. 3  
4600 Wels  
Österreich**

### **7. Verfahrensnummer**

**7345805**

### **8. Zulassungsnummer**

**838514**

### **9. Zulassungsdatum**

**12.10.2018**

## Teil II: Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation

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

[https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=838514&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=838514&type=DOTC_FACH_INFO)

Die aktuelle Gebrauchsinformation finden Sie unter folgendem Link:

[https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=838514&type=DOTC\\_GEBR\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=838514&type=DOTC_GEBR_INFO)

## Teil III: Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens

### 1. Einleitung

Es handelt sich um eine Zulassung gemäß § 9a Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 162/2013.

### 2. Qualitätsaspekte

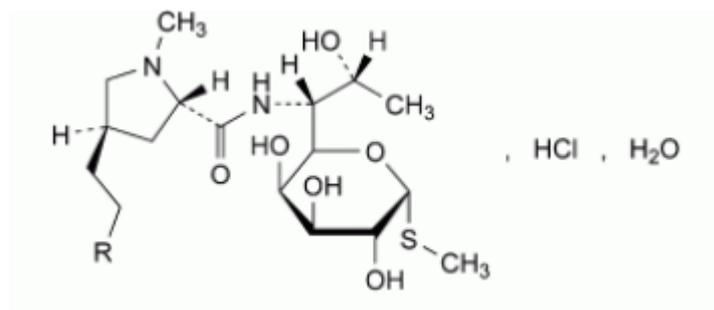
#### 2.1. Einleitung

Bei Galactobene Max 750 mg - Gel zur intramammären Anwendung für Rinder handelt es sich um farbloses bis blassgelbes transparentes Gel zur intramammären Anwendung, welches in Polyethylen-Injektoren mit 5 g Inhalt (TWININSERT<sup>®</sup>-System) und Desinfektionstüchern verpackt ist.

#### 2.2. Wirkstoff

##### 2.2.a. Beschreibung

Der Wirkstoff im vorliegenden Arzneimittel ist LINCOMYCIN HYDROCHLORID MONOHYDRAT. Der Wirkstoff ist ein weißes, kristallines Pulver.



##### 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

#### **Wirkstoffe:**

1 Injektor zu 5 g enthält:

Lincomycin	750,0 mg
entspricht Lincomycin-Hydrochlorid	850,0 mg

#### **Hilfsstoffe:**

Hypromellose
Wasser für Injektionszwecke

### 2.3.b. Hersteller

Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller ist Fatro S.p.A., Via Emilia 285, 40064 Ozzano Emilia (BO), Italien.

### 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 Polyethylen-Injektoren mit 5 g Inhalt (TWINSERT<sup>®</sup>-System) und Desinfektionstüchern 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 im unversehrten Behältnis von 3 Jahren festgelegt.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 2.4. Zusammenfassung

Die pharmazeutische Qualität von Galactobene Max 750 mg - Gel zur intramammären Anwendung für Rinder wurde adäquat belegt.

## 3. Nichtklinische Aspekte

Bei Galactobene Max 750 mg Gel zur intramammären Anwendung für Rinder handelt es sich um ein intramammär anzuwendendes Antiinfektivum für laktierende Kühe mit dem Wirkstoff Lincomycin hydrochlorid, einem Antibiotikum aus der Gruppe der bakteriostatisch wirksamen Lincosamide.

Das Tierarzneimittel ist zur Behandlung von klinischen Mastitiden bei laktierenden Rindern vorgesehen, die durch gegenüber Lincomycin empfindliche Mikroorganismen, insbesondere durch *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* und *Streptococcus uberis* hervorgerufen werden sowie zur Behandlung von klinischen Mastitiden bei Jungrindern (1. und 2. Laktation) verursacht durch Lincomycin empfindliche *Staphylococcus aureus*.

### Daten zur Sicherheit

#### Toxikologie:

Das toxikologische Profil von Lincomycin wurde in zahlreichen älteren Studien, sowie im Rahmen des MRL-Verfahrens durch den CVMP bereits eingehend untersucht. Die Dokumentation zum toxikologischen Profil von Lincomycin wird damit als ausreichend erachtet.

#### Sicherheit für den Anwender:

Eine Bewertung der Sicherheit für den Anwender wurde gemäß CVMP Guideline EMA/CVMP/543/03-Rev.1 durchgeführt. Die folgenden daraus resultierenden Angaben in der SPC zur Anwendersicherheit werden als ausreichend angesehen:

*„Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender*

*Personen mit bekannter Allergie gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel meiden.*

*Bei versehentlichem Hautkontakt ist die betroffene Stelle gründlich zu reinigen.“*

#### Umweltverträglichkeit:

Die Bewertung der Umweltverträglichkeit erfolgte gemäß der VICH-Guideline CVMP/VICH/592/98-final. Sie belegt, dass bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Präparates mit keiner signifikanten Umweltbelastung zu rechnen ist.

## Daten zu Rückständen

### MRL:

Die maximalen Rückstandshöchstwerte (MRL) für die Inhaltsstoffe von Galactobene Max 750 mg Gel zur intramammären Anwendung für Rinder sind in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr 37/2010 wie folgt aufgenommen:

Pharmakologisch wirksame(r) Stoffe(e)	Marker-Rückstand	Tierart(en)	Rückstandshöchstmenge(n)	Zielgewebe	Sonstige Vorschriften <i>(gemäß Artikel 14 Absatz 7 der VO (EG) Nr. 470/2009)</i>
Lincomycin	Lincomycin	Alle zur Lebensmittel-erzeugung genutzten Arten	100 µg/kg 50 µg/kg 500 µg/kg 1 500 µg/kg 150 µg/kg 50 µg/kg	Muskel Fett Leber Nieren Milch Eier	Für Fisch betrifft der Muskel-Rückstandshöchst-mengenwert „Muskel und Haut in natürlichen Verhältnissen“.  Die Rückstandshöchst-mengen-werte für Fett, Leber und Nieren gelten nicht für Fisch.  Für Schweine und Geflügel betrifft der Fett- Rückstandshöchst-mengen-wert, „Haut und Fett in natürlichen Verhältnissen“
Lebensmittel-Zusatzstoffe (Stoffe mit einer gültigen E-Nummer, die als Zusatzstoffe in Lebensmitteln zugelassen sind)*	Nicht zutreffend	Alle zur Lebensmittel-erzeugung genutzten Arten	Keine Rückstandshöchstmenge(n) erforderlich	Kein Eintrag	Nur Stoffe, die als Zusatzstoffe in Lebensmitteln zugelassen sind, mit Ausnahme der in Anhang III Teil C der Richtlinie 95/2/EG des Europäischen Parlaments und des Rates aufgelisteten Konservierungsmittel

\* Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose, E 464)

### Pharmakokinetik:

Zur Evaluierung der Pharmakokinetik des Wirkstoffes im Blutplasma nach intramammärer Verabreichung wurde eine GLP-konforme Studie gemäß den Erfordernissen der Guideline EMA/CVMP/133/99-final vorgelegt, bei der zusätzlich auch die allgemeine und lokale Verträglichkeit bei der Zieltierart bewertet wurde. Die systemische Absorption von Lincomycin über das Eutergewebe kann aufgrund der Ergebnisse aus dieser Studie als vernachlässigbar angesehen werden. Bei einer nach Anwendung in der vorgesehenen Dosis und Anwendungsdauer (3 x 750 mg Lincomycin im Abstand von 24 Stunden pro Euterviertel) ergaben sich keinerlei Hinweise auf Irritationen des Euters.

Zur Evaluierung der Pharmakokinetik des Wirkstoffes in der Milch wurde eine GLP-konforme Studie gemäß der zu diesem Zeitpunkt in Kraft befindlichen Guidelines inkl. der GL EMA/CVMP/473/98 durchgeführt.

### **Rückstandsstudien:**

Zur Ermittlung der Lincomycin-Rückstände in Milch und Gewebe wurde jeweils eine GLP-konforme Studie vorgelegt. Beide Rückstandsstudien wurden gemäß den zu diesem Zeitpunkt gültigen Guidelines EMEA/CVMP/036/95-FINAL („Approach towards harmonization of withdrawal periods“) und EMEA/CVMP/473/98-FINAL („Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk“) sowie gemäß den Vorgaben der Notice to Applicants - Vol. 8 (Veterinary medicinal products - establishment of Maximum Residue Limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin – October 2005) durchgeführt.

Anhand der Ergebnisse wurde die Wartezeit wie folgt festgesetzt:

*„Essbare Gewebe: 3 Tage  
Milch: 84 Stunden (7 Gemelke)“*

Diese Wartezeiten können bei einer Anwendung des Produktes entsprechend den Angaben in der SPC als angemessen und ausreichend sicher für den Konsumenten angesehen werden.

## **4. Klinische Aspekte**

Bei Galactobene Max 750 mg Gel zur intramammären Anwendung für Rinder handelt es sich um ein intramammär anzuwendendes Antiinfektivum für laktierende Kühe mit dem Wirkstoff Lincomycin hydrochlorid, einem Antibiotikum aus der Gruppe der bakteriostatisch wirksamen Lincosamide.

Das Tierarzneimittel ist zur Behandlung von klinischen Mastitiden bei laktierenden Rindern vorgesehen, die durch gegenüber Lincomycin empfindliche Mikroorganismen, insbesondere durch *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* und *Streptococcus uberis* hervorgerufen werden sowie zur Behandlung von klinischen Mastitiden bei Jungrindern (1. und 2. Laktation) verursacht durch Lincomycin empfindliche *Staphylococcus aureus*.

### **Daten zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit bei der Zieltierart**

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.

Die folgenden Angaben in der SPC zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit bei der Zieltierart werden als ausreichend angesehen:

#### „Gegenanzeigen“

*Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.*

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

*Das Tierarzneimittel sollte nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Euter isolierten Erreger angewendet werden. Falls dies nicht möglich ist sollte die Behandlung auf regionalen epidemiologischen Informationen basieren.*

*Eine unsachgemäße Anwendung des Arzneimittels kann die Häufigkeit resistenter Bakterien erhöhen und wegen der möglichen Kreuzresistenz die Wirksamkeit anderer Antibiotika herabsetzen.*

#### Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

*Das Tierarzneimittel ist für die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation vorgesehen. Besondere Sorgfalt ist bei der Anwendung des Tierarzneimittels bei laktierenden Kühen mit Kälbern geboten, da gastrointestinale Nebenwirkungen von Lincomycin bei sehr jungen (säugenden) Tieren auftreten können.*

### Überdosierung

*Im Falle einer versehentlichen Überdosierung ist das Auftreten von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen unwahrscheinlich."*

## **Daten zu den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes**

### „Pharmakodynamische Eigenschaften

*Lincomycin ist eine antibiotisch wirksame Sustanz, die von der Bakterienart Streptomyces lincolnensis gebildet wird und gehört zusammen mit Clindamycin und Pirlimycin zur Gruppe der Lincosamide. Lincomycin hemmt die Proteinsynthese empfindlicher Bakterien und wirkt bakteriostatisch oder bakterizid in Abhängigkeit von der Konzentration am Wirkungsort und von der Empfindlichkeit der Erreger. Das Wirkungsspektrum umfasst hauptsächlich gram-positive Mikroorganismen wie Staphylokokken (St. aureus, einschließlich Penicillinase-bildender Stämme, Koagulase-negative Staphylokokken wie St. chromogenes und St. epidermidis) und Streptokokken (Sc. agalactiae, Sc. dysgalactiae und Sc. uberis). Lincomycin ist auch gegen anaerobe Bakterien (z.B. Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Cl. perfringens) und einige Mycoplasmen wirksam. Geringe oder keine Wirksamkeit besitzt Lincomycin gegenüber Gram-negativen aeroben Keimen, wie Erregern aus der Familie der Enterobakteriaceen (z.B. E. coli), gegenüber Pseudomonas spp. oder gegenüber Enterokokken.*

*Lincomycin bindet an die ribosomale 50-S-Untereinheit und verhindert dadurch die Proteinsynthese. Je nach Empfindlichkeit und Konzentration ist die Wirkung bakteriostatisch oder bakterizid. Die MHK's bei Staphylokokken und Streptokokken, die aus Rindern mit Mastitis isoliert wurden, liegen zwischen 0,25 und 2 µg/ml.*

*Zwischen Lincomycin und Clindamycin besteht komplette Kreuzresistenz, gegenüber Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin, Kitasamycin, Spiramycin oder Oleandomycin besteht partielle Kreuzresistenz.*

### Angaben zur Pharmakokinetik

*Nach intramammärer Applikation liegen die durchschnittlichen Lincomycin Konzentrationen in der Milch 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der letzten Anwendung bei  $94,6 \pm 25,4$  µg/ml,  $8,5 \pm 3,8$  µg/ml,  $1,3 \pm 0,6$  µg/ml und  $0,5 \pm 0,3$  µg/ml. Die Absorption von Lincomycin über das Drüsengewebe ist vernachlässigbar."*

## **Daten zur Wirksamkeit**

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Lincomycin gegenüber den Zielerregern wurden GLP konforme Feldstudien an Bakterienstämmen isoliert aus Fällen boviner Mastitis durchgeführt und die MHK der Zielerreger bestimmt. Zudem wurden GLP konforme Feldstudien zur Wirksamkeit in der Zieltierart vorgelegt.

Aus den Ergebnissen dieser Studien lässt sich ableiten, dass die Wirksamkeit des gegenständlichen Produktes bei den genehmigten Indikationen und der angegebenen Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung ausreichend belegt ist.

Die folgenden Hinweise betreffend die Wirksamkeit des Produktes wurden in die SPC aufgenommen:

### „Gegenanzeigen

*Nicht anwenden bei Tieren mit subklinischer oder chronisch subklinischer Mastitis verursacht durch Staphylococcus aureus oder koagulase negative Staphylokokken.*

### Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

*Bei der Behandlung von klinischen Mastitiden verursacht durch Streptococcus uberis oder Staphylococcus aureus sollte zusätzlich zur lokalen Anwendung auch eine parenterale Verabreichung eines eutergängigen Antibiotikums mit entsprechend angepasster Therapiedauer in Erwägung gezogen werden.*

## 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 genehmigten 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 PRO ZOON Pharma auf Zulassung gemäß § 9a Abs. 1 in Verbindung mit § 20 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idgF wurde mit Bescheid des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen vom 12.10.2018 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.