



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

Floron 40 mg/g Pulver zum Eingeben für Schweine

Zulassungsnummer: 401890.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	401890.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Floron 40 mg/g Pulver zum Eingeben für Schweine
Antragsteller	TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5 27472 Cuxhaven Deutschland
Wirkstoff(e)	Florfenicol
ATC-vet Code	QJ01BA90
Zieltierart(en)	Schwein
Anwendungsgebiete	Für Mastschweine: Zur Behandlung von porcinen Atemwegserkrankungen bei einzelnen Tieren, hervorgerufen durch Florfenicol-empfindliche <i>Pasteurella multocida</i> -Stämme.
Datum der Zulassung	05.03.2014
Art des Antrags	Zulassung eines Generikums nach § 24 b 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

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; geringfügige 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.

Durch eine Bioäquivalenzstudie mit Dosierungen in der empfohlenen therapeutischen Dosis an der Zieltierart Schwein wurde der Nachweis der Bioäquivalenz von Floron 40 mg/g Pulver zum Eingeben für Schweine und dem Referenzpräparat, Nuflor 40 mg/g Pulver zum Eingeben über das Futter, geführt.

Die Wirksamkeit des Arzneimittels wurde für die in der SPC genannten Anwendungsgebiete indirekt über den Nachweis der Bioäquivalenz mit dem Referenzpräparat belegt.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis fällt zugunsten der Zulassung aus.

II. QUALITÄT

A. Zusammensetzung

Das Arzneimittel enthält pro Gramm 40 mg Florfenicol als Wirkstoff und die sonstigen Bestandteile Propylenglycol und Futterkalk (Calciumcarbonat).

Als Behältnisse für 250 g und 1 kg Pulver dienen versiegelte Beutel aus PET/AL/PE; für 5 kg-Packungen werden vernähte Beutel aus 2 Lagen Papier und einer inneren Schicht aus HDPE verwendet. Die Angaben zu den Behältnissen und die durchgeführten Prüfungen entsprechen den Anforderungen.

Die Wahl der Zusammensetzung 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 des Ausgangsstoffe

Der Wirkstoff Florfenicol 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.

Die Angaben zum Wirkstoff sind in einem Active Substance Master File (ASMF) enthalten.

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 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 ist durch Haltbarkeitsergebnisse an einer Charge, die über 3 Monate gelagert wurde, belegt.

G. Weitere Angaben

Nicht zutreffend.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

III.A Sicherheitsversuche

Pharmakologische Versuche

Der Antragsteller hat eine Bioäquivalenzstudie mit Dosierungen in der empfohlenen therapeutischen Dosis an der Zieltierart Schwein durchgeführt. Als zugelassenes Referenzarzneimittel wurde Nuflor 40 mg/g Pulver zum Eingeben über das Futter mit demselben Wirkstoff Florfenicol eingesetzt. Diese Studie zeigt, dass sich Floron 40 mg/g Pulver zum Eingeben für Schweine bezüglich $AUC_{0 \rightarrow t}$ bioäquivalent zum Referenzarzneimittel Nuflor 40 mg/g Pulver zum Eingeben über das Futter verhält; das 90%ige Konfidenzintervall betrug [85,70%; 96,84%] und lag damit innerhalb des Toleranzbereiches von [80%-125%].

Die höchsten Plasmaspiegel wurden für die meisten Tiere bereits zum ersten Messzeitpunkt festgestellt. Das Konfidenzintervall für C_{max} konnte daher nicht fehlerfrei ermittelt werden. Es ist davon auszugehen, dass das wahre T_{max} früher und das wahre C_{max} höher als gemessen ausfallen würden. Die Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie werden jedoch aus folgenden Gründen als ausreichend erachtet:

Aus klinischer Sicht wird dem zeitlichen Verzug zwischen dem wahren T_{max}, das zwischen 0 und 60 min liegt, und dem bei 1.12h ermittelten T_{max} eine eher untergeordnete Bedeutung zugemessen.

Das ermittelte C_{max} beträgt 7,41µg/ml; für das wahre C_{max} wäre in jedem Fall ein höherer Wert zu erwarten. Da das ermittelte C_{max} bereits ein Vielfaches über der höchsten MHK₉₀ von 1µg/ml liegt, wird dies hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit nicht als nachteilig angesehen.

Unabhängig davon wird für die Beurteilung von Florfenicol, das als zeitabhängiges Antibiotikum gilt, C_{max} nicht als entscheidender Wirksamkeitsparameter angesehen. Für diese Antibiotika wird die klinische Relevanz des Parameters T>MHK höher eingestuft. Die Florfenicolplasmakonzentrationskurven verlaufen für Test- und Referenzpräparat annähernd deckungsgleich, sodass bezüglich der T>MHK keine gravierenden Unterschiede zu erwarten sind.

Toxikologische Versuche

Da dies ein generischer Antrag nach § 24 b AMG ist und Bioäquivalenz gezeigt wurde, sind Versuche zur Toxikologie nicht erforderlich.

Anwendersicherheit

Der Antragsteller hat eine 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

Aufgrund der eingereichten Daten kann die Umweltrisikobewertung in der Phase 1 beendet werden, da es sich beim o. g. Präparat um ein Präparat zur Einzeltierbehandlung handelt und die Tiere das behandelte Futter getrennt von der Herde erhalten.

Es ist nicht zu erwarten, dass das Tierarzneimittel ein unvertretbares Risiko für die Umwelt darstellt, wenn es nach den Vorschriften der Fachinformation angewendet wird.

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, da dies ein Bezug nehmender Antrag gemäß § 24 b AMG ist und die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde.

MRLs

Florfenicol ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 gelistet. Der Markerrückstand ist die Summe von Florfenicol und seiner Metaboliten gemessen als Florfenicolamin.

Die folgenden MRL wurden festgelegt:

	Rinder, Schafe, Ziegen	Schweine	Geflügel	Fisch	Alle anderen zur Lebensmittelerzeugung genutzten Arten
Muskel	200 µg/kg	300 µg/kg	100 µg/kg	1000 µg/kg	100 µg/kg
Leber	3000 µg/kg	2000 µg/kg	2500 µg/kg		2000 µg/kg
Nieren	300 µg/kg	500 µg/kg	750 µg/kg		300 µg/kg
Fett/Haut		500 µg/kg	200 µg/kg		200 µg/kg

Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, ist eine Wartezeit für essbare Gewebe von Schweine von 14 Tagen gerechtfertigt.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Da dies ein Bezug nehmender Antrag gemäß § 24 b AMG ist und die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde, sind Studien zum Nachweis der Wirksamkeit nicht erforderlich. Die Wirksamkeit, die für dieses Arzneimittel beansprucht wird, entspricht derjenigen des Referenzarzneimittels.

IV.A Präklinische Studien

Zieltierveträglichkeit

Der Antragsteller hat eine Bioäquivalenzstudie mit Dosierungen in der empfohlenen therapeutischen Dosis an der Zieltierart Schwein durchgeführt. Als zugelassenes Referenzarzneimittel wurde Nuflor 40 mg/g Pulver zum Eingeben über das Futter mit demselben Wirkstoff Florfenicol eingesetzt. Alle Dosen wurden einmalig peroral in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht, dabei wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet.

Resistenz

Die vorgelegte Literatur lässt darauf schließen, dass die Empfindlichkeit von Zielerregern seit der Markteinführung von florfenicolhaltigen Tierarzneimitteln weitgehend unverändert ist.

Die Produktliteratur enthält angemessene Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

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, 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.

Bislang wurden keine wesentlichen Änderungen vorgenommen.