



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

**Tilmovet 250 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben für
Hühner, Puten, Schweine und Kälber**

Zulassungsnummer: 402745.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	402745.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Tilmovet 250 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben für Hühner, Puten, Schweine und Kälber, Konzentrat zur Herstellung einer Lösung
Antragsteller	Klifovet AG Geyerspergerstraße 27 80689 München
Wirkstoff(e)	Tilmicosin
ATC-vet Code	QJ01FA91
Zieltierart(en)	Huhn, Pute, Rind (Kalb), Schwein
Anwendungsgebiete	<p>Vor der Anwendung des Tierarzneimittels sollte die Erkrankung innerhalb der Gruppe/Herde nachgewiesen sein.</p> <p>Schwein: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in Schweineherden, verursacht durch <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> und andere Organismen, die empfindlich gegenüber Tilmicosin sind.</p> <p>Huhn: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in Hühnerpopulationen, verursacht durch <i>Mycoplasma galliseptum</i> und <i>Mycoplasma synoviae</i>.</p> <p>Pute: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in Putenpopulationen, verursacht durch <i>Mycoplasma galliseptum</i> und <i>Mycoplasma synoviae</i>.</p> <p>Kalb: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen, verursacht durch <i>Mannheimia haemolytica</i>, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Mycoplasma bovis</i>, <i>Mycoplasma dispar</i> und anderen Organismen, die empfindlich gegenüber Tilmicosin sind.</p>
Datum der Zulassung	13.10.2020
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 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 einen Bezug nehmenden Antrag gemäß § 24 b AMG. Tilmovet 250 mg/ml ist ein Generikum zu dem seit 2000 in Deutschland zugelassenen Tierarzneimittel Pulmotil AC 250 mg/ml. Tilmovet 250 mg/ml kann als bioäquivalent zum deutschen Referenzpräparat angesehen werden.

Tilmovet ist vorgesehen zur Therapie und Metaphylaxe von bestimmten Atemwegserkrankungen bei Hühnern (außer Legehennen), Puten, Schweinen und nicht ruminierenden Kälbern. Das Tierarzneimittel wird oral über das Trinkwasser bzw. beim Kalb über den Milchaustauscher verabreicht. Schweine werden mit einer täglichen Dosis von 15-20 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht über 5 Tage behandelt. Bei Hühnern und Puten liegt die tägliche Dosis bei 15-20 mg bzw. bei 10-27 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht mit einer Behandlungsdauer von 3 Tagen für diese beiden Zieltierarten. Beim Kalb ist die Dosierung 12,5 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht zweimal täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage.

Die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die eine gleichbleibende 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.

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

II. QUALITÄT

A. Zusammensetzung

Das Arzneimittel enthält Tilmicosin 250 mg/ml, Natriumedetat 2,0 mg/ml, Propylgallat 0,2 mg/ml, Phosphorsäure 85% und gereinigtes Wasser.

Das Behältnis besteht aus weißen 240 ml oder 960 ml High-Density-Polyethylen-Flaschen mit weißem Polypropylen-Schraubdeckel.

Die Wahl der Zusammensetzung sowie 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 des Ausgangstoffes

Der Wirkstoff Tilmicosin 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.

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 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 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 und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde durch Haltbarkeitsergebnisse belegt.

G. Weitere Angaben

Entfällt.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDBEWERTUNG

Da es sich um einen generischen Antrag nach § 24 b AMG handelt und nachweislich Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel besteht, sind Studien zur Sicherheit des Arzneimittels nicht erforderlich.

Die Eigenschaften bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels unterscheiden sich nicht von denen des Referenzarzneimittels. Beide Arzneimittel weisen eine vergleichbare Zusammensetzung auf.

Die in der Produktbeschreibung angegebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen entsprechen denen der harmonisierten SPC, die im Zuge eines Artikel 34 Referrals der Richtlinie 2001/82/EG veröffentlicht wurden (EMEA/608943/2009- ANNEX III). Diese sind angemessen, um die Sicherheit des Arzneimittels für Anwender/Umwelt/Verbraucher zu gewährleisten.

Umweltrisikobewertung

Eine Phase I und Phase II Umweltbewertung entsprechend den CVMP/VICH-Leitfäden wurde vorgelegt.

Phase I:

Eine Phase II Umweltrisikobewertung ist erforderlich, weil die Phase I Bewertung gezeigt hat, dass die berechnete Umweltkonzentration im Boden (max. $PEC_{soil\ initial} = 868\ \mu\text{g}/\text{kg}$ für Schweine) größer $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ist und es keine Minderungsmaßnahmen gibt, die den initialen PEC_{Boden} ändern.

Phase II:

Eine Phase II Bewertung entsprechend den Anforderungen der Leitfäden „CVMP/VICH guideline GL38 und CVMP guideline on the Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38“ (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) wurde durchgeführt. Die Daten sind vollständig und akzeptabel.

Physikalisch-chemische Eigenschaften			
Studie	Prüfrichtlinie	Ergebnis	Bemerkungen
Wasserlöslichkeit	OECD 105	547.0 mg/l	pH 7 bei 25 °C Literatur Xu et. Al 2006
Dissoziationskonstante (Wasser) pKa	OECD 112	pKa = 8.18	HSDB
n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient $\log K_{ow}$	OECD 107	$\log K_{ow} = -2.5$ pH 5 $\log K_{ow} = -0.2$ pH 7 $\log K_{ow} = 2.6$ pH 9	Temperatur 21 °C

Verbleib in der Umwelt			
Boden Adsorption/Desorption	OECD 106	518.5	LUFA 2.1 (sand, pH 5.1)

Verbleib in der Umwelt			
		5020.1 320.5 22628.5 75316.9 Kfoc = 4271 (geo mean) Kf = 104.8 (geo mean)	LUFA 2.4 (loam, pH 7.2) Eurosoil 5 (loamy sand, pH 3.1) Eurosoil 2 (loamy sand, pH 7.5) Soil 6S (clay, pH 7.1)
Aerobe und anaerobe Transformation im Boden	OECD 307	k ₂ DT _{50_LUFA 2.1, 20°C} = 100.5 d (DFOP) k ₂ DT _{50_LUFA 2.2, 20°C} = 433.0 d (DFOP) DT _{50_LUFA 2.3, 20°C} = 36.9 d (HS) DT _{50_LUFA 5M, 20°C} = 38.9 d (HS) DT _{50 20°C, geomean} = 88.9 d DT_{50 12°C, worst-case} = 129.7 d Transformationsprodukte & nicht extrahierbare Rückstände (NER) nicht bestimmbar	LUFA 2.1 (sand) LUFA 2.2 (loamy sand) LUFA 2.3 (sandy loam) LUFA 5M (sandy loam) Testsubstanz unmarkiert Tilmicosin ist als persistent in Böden einzustufen.
Transformation in Schweinegülle	EMA/ CVMP/ ERA/43 0327/20 09	DT _{50 pig manure, 20°C} = 7.2 d DT _{50 pig manure, 10°C (rel temp cattle)} 18.6 d Keine Angaben zur Mineralisation, Transformationsprodukte, nicht extrahierbare Rückstände (NER) möglich	20 °C; Testsubstanz nicht radiomarkiert
Transformation in Geflügelmist und Kalbsgülle	EMA/ CVMP/ ERA/43 0327/20 09	DT _{50 calf manure, 20°C} = 200.1 d DT _{50 calf manure, 10°C (rel temp cattle)} 517.0 d DT _{50 poultry, 25°C (rel temp poultry)} 6.1 d DT _{50 poultry, 20°C} = 10.1 d Keine Angaben zur Mineralisation, Transformationsprodukte, nicht extrahierbare Rückstände (NER) möglich	Testsubstanz nicht radiomarkiert

Wirkung auf Umweltorganismen				
Studie	Prüfrichtlinie	Endpunkt	Ergebnis	Bemerkungen*
Cyanobakterien-Wachstumshemmung <i>Synechococcus leopoldensis</i>	OECD 201	ErC50	>5.29 µg/l	Real Konz.

Cyanobakterien-Wachstumshemmung <i>Synechococcus leopolensis</i>	OECD 201	NOErC	1.57 µg/l	Stufe B
Daphnien-Immobilisierung <i>Testorganismus</i>	OECD 202	EC50	>100 000 µg/l	Nominal Konz.
Fisch, akute Toxizität <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	LC50	>100 000 µg/l	Nomina Konz.
Bodenmikroorganismen: Stickstofftransformation (28 Tage)	OECD 216	% Effekt	-4% (1x PEC) -9% (10x PEC)	Triggerwert: 25% Abweichung von der Kontrolle
Pflanzenkeimungs- und - wachstumstest	OECD 208	EC50 NOEC	>303.0 mg/kg 303.0 mg/kg	6 Spezies: <i>Lolium perenne</i> , <i>Brassica napus</i> , <i>Glycine max</i> , <i>Cucumis sativus</i> , <i>Lycopersicum esculentum</i> , <i>Allium cepa</i>
Regenwurm Reproduktion <i>Eisenia fetida</i>	OECD 220/222	NOEC	227.2 mg/kg	

Risikocharakterisierung

Die berechnete Umweltkonzentration (PEC) wurde für jedes Kompartiment entsprechend den Anforderungen der Leitfäden „CVMP/VICH guideline GL6 und the CVMP guideline on the Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38“ berechnet.

Unter Verwendung der Bewertungsfaktoren (AF¹) entsprechend den VICH Leitfäden wurden für die einzelnen Umweltkompartimente die prognostizierten Konzentrationen berechnet, bei denen keine Wirkungen zu erwarten sind (PNEC²) und mit den PEC Werten verglichen. Daraus ergeben sich die folgenden Risikoquotienten (RQ)³ für die Umwelt:

Umweltkompartiment	PNEC	PEC	RQ
Oberflächengewässer (TIER B)	0.157 µg/l	0.04263	0.272
Grundwasser	0.00529 µg/l	0.000001 µg/l	0.0002
Bodenmikroorganismen: Stickstofftransformationstest	<25% Unterschied bei der Stickstoffumwandlung	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Boden	3030.0 µg/kg	869.0 µg/kg	0.29

Die Risikocharakterisierung ergab Risikoquotienten kleiner als 1 für Oberflächengewässer, Grundwasser und Boden und deshalb kann davon ausgegangen werden, dass das Präparat

¹ AF: Assessment Factor

² PNEC: predicted no effect concentration

³ RQ: Risikoquotient = PEC/PNEC

kein unvertretbares Risiko für die Umwelt darstellen wird, wenn das Tierarzneimittel entsprechend der Fachinformation angewendet wird.

Die folgende Information bezüglich der Umwelteigenschaften wurde in die Produktliteratur aufgenommen: *Tilmicosin ist persistent in Böden.*

PBT Bewertung

	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung
Bioakkumulation	logKow = 2.6	nicht potenziell B
Persistenz	DT _{50, Boden, 12°C} = 129.7 d	P
Toxizität	NOEC = 0.00157 µg/l	T
PBT-Bewertung:	Tilmicosin wird als nicht PBT eingestuft.	

III.B Rückstandsdokumentation

Rückstandsstudien

Es wurden keine Rückstandsstudien durchgeführt, da dies ein generischer Antrag nach §24b AMG ist und Bioäquivalenz gezeigt wurde.

MRLs

Tilmicosin ist in Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 aufgeführt. Der Markerrückstand ist Tilmicosin.

Die folgenden MRL wurden festgelegt:

Pharmakologisch wirksamer Stoff	Markerrückstand	Tierarten	Rückstandshöchstmenge	Zielgewebe
Tilmicosin	Tilmicosin	Geflügel	75 µg/kg 75 µg/kg 1000 µg/kg 250 µg/kg	Muskel Fett und Haut Leber Nieren
		Alle anderen zur Lebensmittelerzeugung genutzten Arten	50 µg/kg 50 µg/kg 1000 µg/kg 1000 µg/kg 50 µg/kg	Muskel Fett Leber Nieren Milch

Wartezeiten

Auf der Grundlage der oben erwähnten Daten, sind folgende Wartezeiten für essbare Gewebe gerechtfertigt:

Schweine: 14 Tage

Hühner: 12 Tage

Puten: 19 Tage

Kälber: 42 Tage.

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind. Nicht innerhalb von 14 Tagen vor Legebeginn anwenden.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Da dies ein Bezug nehmender Antrag gemäß § 24 b AMG ist und die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel mit Bezug auf die Ausnahme unter 7.1. c) der Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00-Rev.3-corr) anerkannt wurde, sind Studien zum Nachweis der Wirksamkeit nicht erforderlich. In den Beschriftungsentwürfen wurden einige ergänzende Anpassungen an aktuelle Standards vorgenommen.

IV.A Präklinische Studien

Aufgrund der Antragsart sind keine präklinischen Studien erforderlich. Die pharmakologischen Eigenschaften stimmen mit denen des Referenzpräparates überein. Ebenso ist davon auszugehen, dass die Zieltierverträglichkeit mit derjenigen des Referenztierarzneimittels vergleichbar ist.

IV.B Klinische Studien

Aufgrund der Antragsart sind keine klinischen Studien erforderlich. Die Wirksamkeit, die für dieses Tierarzneimittel beansprucht wird, entspricht derjenigen des Referenztierarzneimittels.

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.

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.