Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

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

Loclent Plus XL Tabletten zum Eingeben für Hunde

Zulassungsnummer: 402740.00.00

Abschnitt 1

ZUSAMMENFASSUNG

Zulassungsnummer	402740.00.00
Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Loclent Plus XL Tabletten zum Eingeben für Hunde, 1 ml, Tablette
Antragsteller	Billev Farmacija vzhod Beiname: Billev Pharma East Parmova ulica 14 1000 LJUBLJANA
Wirkstoff(e)	Febantel, Praziquantel, Pyrantelembonat
ATC-vet Code	QP52AA51
Zieltierart(en)	Hund
Anwendungsgebiete	Rund- und Bandwurmmittel zur Anwendung bei Hunden. Zur Behandlung von intestinalen Mischinfektionen mit folgenden Rund- und Bandwürmern: Spulwürmer: *Toxocara canis, Toxascaris leonina* (späte immature und adulte Stadien) Hakenwürmer: *Uncinaria stenocephala, Ancylostoma caninum* Bandwürmer: *Dipylidium caninum, Taenia* spp*., Multiceps multiceps, Mesocestoides* spp.
Datum der Zulassung	05.11.2020
Art des Antrags	Zulassung eines Arzneimittels nach § 24 b Abs. 2 Satz 6 AMG unter Verwendung der Ergebnisse geeigneter klinischer oder vorklinischer Versuche

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

Die Herstellung und Prüfung des Tierarzneimittels erfolgt nach validierten Verfahren, die die gleichbleibende Qualität des Tierarzneimittels sicherstellen.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei der Zieltierart Hund nachgewiesen. Geringfügige Nebenwirkungen nach Anwendung des Tierarzneimittels werden in der SPC adäquat genannt.

Das Tierarzneimittel ist sicher für den Anwender und für die Umwelt, wenn es bestimmungsgemäß angewendet wird. In der SPC sind geeignete Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung enthalten.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels 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 je Tablette 175 mg Praziquantel, 504 mg Pyrantelembonat und 525 mg Febantel als Wirkstoffe sowie Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Natriumdodecylsulfat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Fleisch-Aroma und Magnesiumstearat als Hilfsstoffe.

Die Tabletten sind einzeln in Blistern mit je sechs Tabletten verpackt. Eine Faltschachtel enthält zwei Blister.

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 der Ausgangstoffe

Die Wirkstoffe Praziquantel, Pyrantelembonat und Febantel 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.

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.

G. Weitere Angaben

Nicht zutreffend.

III. SICHERHEITS- UND RÜCKSTANDSBEWERTUNG

Da dies ein generischer Antrag nach § 24 b AMG ist, sind Versuche zur Sicherheit nicht erforderlich.

Die Aspekte Pharmakologie und Toxikologie des Arzneimittels sind identisch mit dem Referenzarzneimittel.

Die in der Produktbeschreibung angegebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind angemessen, die Sicherheit des Arzneimittels für den Anwender und Umwelt zu gewährleisten.

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

Phase I
Die Umweltrisikobewertung kann in Phase I beendet werden und es ist keine Phase II Prüfung erforderlich, weil das Tierarzneimittel nur bei nicht lebensmittelliefernden Tieren eingesetzt wird.

IV. KLINISCHE BEURTEILUNG (WIRKSAMKEIT)

Es handelt sich um einen Bezug nehmenden Antrag gemäß § 24 b AMG. Das generische Tierarzneimittel hat dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung der arzneilich wirksamen Bestandteile wie das Referenzprodukt Drontal flavour plus zum Eingeben für Hunde, Zulassungsnummer 15584.00.00. Es wurden klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit des Generikums vorgelegt.

IV.A Präklinische Studien

Löslichkeitsstudie *in vitro*
Zum Nachweis der vergleichbaren Löslichkeit von Loclent Plus und der größeren Loclent Plus XL Tablette zum Eingeben für Hunde hat der Antragsteller einen in vitro Dissolutionstest vorgelegt. Der berechnete Ähnlichkeitsfaktor (similarity factor) F2 war für die drei wirksamen Bestandteile Pyrantelembonat, Praziquantel und Febantel jeweils über 50, so dass eine vergleichbare Löslichkeit beider Tablettenstärken angenommen werden kann.

Pharmakologie
Da es sich um einen generischen Antrag handelt und die pharmazeutische Formulierung, die wirksamen Bestandteile in Art und Zusammensetzung, die Zieltierart sowie die Dosierung identisch mit dem Referenzprodukt sind, können die pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften des generischen Tierarzneimittels vom Referenzprodukt übernommen werden.

Zieltierverträglichkeit
Der Antragsteller hat an der Zieltierart Hund kontrollierte Wirksamkeitsstudien nach einmaliger Verabreichung des Generikums per os in der empfohlenen therapeutischen Dosis durchgeführt. Zur Kontrolle wurde das zugelassene Tierarzneimittel Drontal flavour plus zum Eingeben für Hunde, Zulassungsnummer 15584.00.00. mit identischen Wirkstoffen und Dosierungen in einer weiteren Vergleichsgruppe eingesetzt. Die Hunde wurden auf Vomitus, Salivation, Diarrhö und andere Anzeichen von unerwünschten

Nebenwirkungen beobachtet. Lediglich ein Hund zeigte in den kontrollierten Studien nach der Verabreichung Vomitus. Ein eindeutiger Zusammenhang der Nebenwirkung mit der Verabreichung der Tablette wurde nicht gezeigt.

In der Produktliteratur werden die Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen, die auftreten können, zutreffend wiedergegeben.

Resistenz
Die Produktliteratur enthält angemessene Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

IV.B Klinische Studien

Laborstudien
Der Antragsteller hat Studien sowie unterstützend bibliografische Daten zur Dosisbestätigung vorgelegt:

Die Wirksamkeit des generischen Tierarzneimittels wurde in einer randomisierten, kontrollierten und verblindeten Studie gegen natürliche Infektionen mit dem Gurkenkernbandwurm *Dipylidium caninum* untersucht. Die Wirksamkeit gegenüber D. caninum betrug am Tag 10 nach der Behandlung 100 % ($p<0.0001$) verglichen mit der Kontrollgruppe.

Die Wirksamkeit des generischen Tierarzneimittels wurde in einer weiteren randomisierten, kontrollierten und verblindeten Studie gegenüber natürlichen Infektionen mit dem Hundebandwurm *Taenia hydatigena* untersucht. Die Wirksamkeit des Generikums (mittlere Reduktion der Anzahl der Scolizes im Darm) betrug am Tag 10 nach der Behandlung 100 % ($p<0.0001$). Zeichen von Unverträglichkeit wurde in keinem der behandelten Hunde beobachtet.

Die Wirksamkeit des generischen Tierarzneimittels wurde in einer zusätzlichen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Studie an natürlich mit Peitschen- und Hakenwürmern infizierten Tieren untersucht.

Die Wirksamkeit des Generikums gegenüber dem Hakenwurm *A. caninum* betrug nach der Behandlung 100 % ($p<0.0001$). Die fäkale Eizahlreduktion beider Behandlungsgruppen für Hakenwürmer betrug 99.8 % für A. caninum und 100 % für *U. stenocephala* verglichen mit der Kontrollgruppe. Für den Peitschenwurm (*T.vulpis*) konnte keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt werden.

Die Wirksamkeit des generischen Tierarzneimittels wurde in einer randomisierten, kontrollierten und verblindeten Studie an Hunden mit natürlichen Spulwurmwurm-Infektionen (*Toxocara canis*) untersucht. Die Wirksamkeit gegenüber dem Spulwurm *T. canis* betrug nach der Behandlung 95,7 % für das Generikum.

Für *T. canis* betrug die berechnete fäkale Eizahlreduktion verglichen mit der Kontrollgruppe 99.4 %. Insgesamt konnte die Wirksamkeit des Generikums außer für den Peitschenwurm *Trichuris vulpis* für die untersuchten Nematoden- und Cestodenarten belegt werden. Kontrollierte Studien mit dem Generikum gegen zoonotische *Echinococcus spp.* - Infektionen wurden nicht vorgelegt.

Feldstudien
Feldstudien wurden nicht vorgelegt, jedoch wurden alle kontrollierten Studien mit natürlich infizierten Tieren durchgeführt.

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 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.

Kurze Beschreibung der Änderung	**Datum der Zustimmung**
Neuer Zulassungsinhaber KRKA, d. d., Novo mesto, Slowenien	2021-10-15
Neuer Mitvertreiber, alfavet Tierarzneimittel GmbH, Deutschland	2021-10-15