

## **ANHANG I**

**BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES ARZNEIMITTELS,  
TIERARTEN, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR  
DAS INVERKEHRBRINGEN/ANTRAGSTELLER**

Mitgliedstaat/Zulassungsnummer	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke/Wirkstoff (INN)	Tierarten
Österreich (8-00694)	Chevita Tierarzneimittel Ges.m.b.H.	Asprimax 850 mg/g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	Natriumsalicylat	Schweine
Niederlande (REG NL 8913)	Dopharma Research B.V.	NA-SALICYLAAT, 100 %, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	Natriumsalicylat	Kälber und Schweine
Niederlande (REG NL 10411)	Dopharma Research B.V.	NA-SALICYLAAT, 80% WSP	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	Natriumsalicylat	Kälber und Schweine
Dezentralisiertes Verfahren gemäß Verfahren laut Artikel 33 (Entscheidung der Kommission vom 17. April 2008)	Eurovet Animal Health B.V.	SOLACYL 100 %, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen für Kälber und Schweine	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen		Kälber und Schweine

## **ANHANG II**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### **1. Einleitung und Hintergrund**

Am 27. November 2007 befasste Irland die EMEA mit der Anwendung eines Verfahrens gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG (einschließlich Änderungen) betreffend alle Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, die Natriumsalicylat enthalten und für die Anwendung bei Kälbern und Schweinen angezeigt sind.

Irland vertrat die Ansicht, dass die Tiergesundheit durch Zulassung eines potenziell unwirksamen Arzneimittels für die Massenanwendung durch Landwirte möglicherweise ernsthaft gefährdet sei, insbesondere angesichts des Umstands, dass mehrere zugelassene NSAR für die individuelle Anwendung bei Tieren zur Verfügung stehen. Irland ging davon aus, dass die Anwendung eines solchen Arzneimittels zur Massenmedikation die klinischen Symptome einer sich entwickelnden Infektionskrankheit überdecken könnte, die sich so auf andere Tiere ausbreiten und hierdurch zu einer Gefährdung sowohl der Tiergesundheit als auch der öffentlichen Gesundheit führen könne.

Das Verfahren wurde am 11. Dezember 2007 eingeleitet, und nach Verabschiedung einer Liste von Fragen wurde die Uhr am 15. Januar 2008 angehalten. Nach Vorlage der Stellungnahme zu den Fragen wurde die Uhr am 14. März 2008 wieder in Gang gesetzt.

Ziel der Beurteilung war es zu ermitteln, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge im Rahmen des Verfahrens mit Blick auf die Begründung für dieses Verfahren erteilt, aufrechterhalten, ausgesetzt, geändert oder widerrufen werden sollten. Da von dem Verfahren mehrere Arzneimittel betroffen sind, wurde die Beurteilung auf bestimmte Teile der Genehmigungen in Übereinstimmung mit Artikel 35 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG (einschließlich Änderungen) beschränkt.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Antragsteller legten schriftliche Stellungnahmen vor, und die Uhr wurde am 14. März 2008 wieder in Gang gesetzt. Am 14. Mai 2008 wurde die Uhr erneut angehalten und am 6. Juni nach Eingang der Antworten auf offene Fragen wiederum in Gang gesetzt. Mündliche Erläuterungen wurden am 15. Juli 2008 abgegeben, und das Gutachten des CVMP wurde am 16. Juli 2008 angenommen.

### **2. Diskussion**

#### **2.1 Fragen an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

1. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind aufgefordert, folgende Unterlagen des in jedem Land des EWR, in dem die Arzneimittel zugelassen werden, eingereichten Dossiers vorzulegen:
  - a) Teil I: Zusammenfassung des Dossiers einschließlich der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Sachverständigengutachten und der vollständigen Zusammensetzung der Arzneimittel;
  - b) gegebenenfalls Teil IV des eingereichten Dossiers;
  - c) eine Beurteilung der regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichte im Hinblick auf die Sicherheit für die Zieltierarten und eine mögliche mangelnde Wirksamkeit.Zulassungsrelevante Dokumente wie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) sind in englischer Sprache vorzulegen.
2. Es ist bekannt, dass Natriumsalicylat bei intravenöser Verabreichung an Kälber vor einer Kastrierung nicht in der Lage war, die Cortisol-Response abzuschwächen<sup>1</sup>. Angesichts dieses

---

<sup>1</sup> Coetzee et al., 2007, Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 30, 4, 305-319.

Ergebnisses sowie der veröffentlichten Daten zur Pharmakokinetik von Natriumsalicylat bei Kälbern und signifikanten Schwankungen individueller Spiegel bei Schweinen nach der Behandlung<sup>2</sup> sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen rechtfertigen, dass nach oraler Anwendung des Arzneimittels durch Wassermedikation therapeutische Spiegel erreicht und aufrecht erhalten werden. Sie sollten alle verfügbaren Daten, die die Dosierung und das Dosierungsschema von Natriumsalicylat bei oraler Verabreichung an Kälber und Schweine untermauern einschließlich einer eingehenden Diskussion dieser Daten vorlegen.

3. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten alle bestehenden Daten, anhand derer die Wirksamkeit einer Anwendung von Natriumsalicylat bei Kälbern und Schweinen nachgewiesen werden kann, sowie eine eingehende Diskussion dieser Daten vorlegen.
4. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten das Nutzen/Risiko-Verhältnis des Arzneimittels besonders in Bezug auf folgenden Aspekte diskutieren:
  - Die Vorteile von Natriumsalicylat als Arzneimittel zum Einnehmen zur Massenbehandlung von Rindern und Schweinen, wenn eine individuelle Behandlung mit parenteralen NSAR unter Umständen eine präzisere Therapie ermöglichen würde;
  - die Anwendung im Hinblick auf analgetische und antipyretische Wirkungen unter Praxisbedingungen unter Berücksichtigung des Umstands, dass die Anwendung bei Jungtieren, bei denen eine Krankheit Stress verursacht, zu einer Potenzierung der unerwünschten Wirkungen der Salicylattoxizität führen kann.

## 2.2 Vorgelegte Dokumentation

### Asprimax 850 mg/g

Die Chevita Ges m.b.H. legte alle geforderten Teile des Dossiers (Teil I und Teil IV) sowie eine Dosisfindungsstudie vor, die nicht Bestandteil von Teil IV des Antrags war.

### NA-Salicylaat, 100%, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen und NA-Salicylaat, 80% WSP

Dopharma legte alle geforderten Teile des Dossiers (Teil I, Teil IV und regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte) vor. Ferner erläuterte Dopharma die Geschichte des Arzneimittels seit 1987, dem Jahr der Erstzulassung in den Niederlanden.

### Solacyl 100 %, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen für Kälber und Schweine

Eurovet verwies auf das Originatorpräparat von Dopharma, Na-salicylaat 100%, REG NL 8913. Da es sich um ein Generikum handelt, wurde lediglich Teil I und nicht Teil IV des Dossiers eingereicht. Es wurden keine regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichte vorgelegt, da das Arzneimittel noch nicht vertrieben wird.

Solacyl war nach Einreichung eines Antrags im Rahmen eines dezentralisierten Verfahrens Gegenstand eines Verfahrens nach Artikel 33. Der CVMP kam zu dem Schluss, dass Solacyl 100 % Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen weitgehend mit dem Referenzpräparat, Natrium salicylaat 100 %, vergleichbar sei. Folglich gelten für beide Arzneimittel dieselben Schlussfolgerungen in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit. Der Ausschuss empfahl, bei Solacyl 100 % Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen für Kälber und Schweine dem Ergebnis des gemeinschaftlichen Verfahrens gemäß Artikel 35 Absatz 2 für Natriumsalicylat-haltige Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu folgen. Die Entscheidung der Kommission über das Verfahren gemäß Artikel 33 wurde am 17. April 2008 angenommen.

---

<sup>2</sup> Plasma concentrations of sodium salicylate in nursery pigs treated orally. Paterson AR et al., Journal of Swine Health and Production, 2007; 15(3), 146-151.

### **3. Schlussfolgerung**

Nach Abwägung der Begründung für dieses Verfahren und der Stellungnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Antragstellers gelangte der CVMP zu folgendem Schluss:

- Nach oraler Anwendung von Natriumsalicylat bei Kälbern und Schweinen werden therapeutische Spiegel erreicht und aufrecht gehalten, wobei die für Kälber erforderliche Dosis jedoch 40 mg/kg Körpergewicht beträgt.
- Die Wirksamkeit von Natriumsalicylat zur unterstützenden Behandlung bei Kälbern und Schweinen wurde für Atemwegsinfektionen nachgewiesen. Der Nutzen des Wirkstoffs zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit einer antibiotischen Begleithandlung war eindeutig.
- Das Nutzen/Risiko-Verhältnis erwies sich als positiv. Allerdings sollte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Jungtiere angegeben werden, dass das Arzneimittel weder bei neugeborenen oder sehr jungen Kälbern im Alter unter zwei Wochen noch bei Ferkeln im Alter unter vier Wochen angewendet werden darf.

Die folgenden Indikationen sind gerechtfertigt:

**Asprimax 850 mg/g**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Schweine: Zur Förderung der Erholung der Atmung und zur Verringerung von Husten bei Infektionen der Atemwege unter antibiotischer Begleittherapie.

**NA-Salicylaat, 100%, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Kälber: Zur unterstützenden Behandlung von Pyrexie bei akuter Erkrankung der Atemwege, ggf. in Kombination mit einer geeigneten (z. B. antiinfektiösen) Therapie.

Schweine: Zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit antibiotischer Begleittherapie.

**NA-Salicylaat, 80% WSP**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Kälber: Zur unterstützenden Behandlung von Pyrexie bei akuter Erkrankung der Atemwege, ggf. in Kombination mit einer geeigneten (z. B. antiinfektiösen) Therapie.

Schweine: Zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit antibiotischer Begleittherapie.

**SOLACYL 100%, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen für Kälber und Schweine**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Kälber: Zur unterstützenden Behandlung von Pyrexie bei akuter Erkrankung der Atemwege, ggf. in Kombination mit einer geeigneten (z. B. antiinfektiösen) Therapie.

Schweine: Zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit antibiotischer Begleittherapie.

### **ANHANG III**

#### **ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

In die einschlägigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen:

**Asprimax 850 mg/g**

**4.3 Gegenanzeigen**

Nicht anwenden bei Ferkeln im Alter von unter vier Wochen.

**NA-Salicylaat, 100%, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Kälber: Zur unterstützenden Behandlung von Pyrexie bei akuter Erkrankung der Atemwege, ggf. in Kombination mit einer geeigneten (z. B. antiinfektiösen) Therapie.

Schweine: Zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit antibiotischer Begleittherapie.

**4.3 Gegenanzeigen**

Natriumsalicylate nicht anwenden bei neugeborenen Kälbern oder Kälbern im Alter von unter zwei Wochen.

Nicht anwenden bei Ferkeln im Alter von unter vier Wochen.

**4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

Bei Kälbern sollte die Angabe der zu verabreichenden Dosis geändert werden und „40 mg/kg einmal täglich“ lauten.

**NA-Salicylaat, 80% WSP**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Kälber: Zur unterstützenden Behandlung von Pyrexie bei akuter Erkrankung der Atemwege, ggf. in Kombination mit einer geeigneten (z. B. antiinfektiösen) Therapie.

Schweine: Zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit antibiotischer Begleittherapie.

**4.3 Gegenanzeigen**

Natriumsalicylate nicht anwenden bei neugeborenen Kälbern oder Kälbern im Alter von unter zwei Wochen.

Nicht anwenden bei Ferkeln im Alter von unter vier Wochen.

**4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

Bei Kälbern sollte die Angabe der zu verabreichenden Dosis geändert werden und „40 mg/kg einmal täglich“ lauten.

**SOLACYL 100 %, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen für Kälber und Schweine**

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten**

Kälber: Zur unterstützenden Behandlung von Pyrexie bei akuter Erkrankung der Atemwege, ggf. in Kombination mit einer geeigneten (z. B. antiinfektiösen) Therapie.

Schweine: Zur Behandlung von Entzündungen in Kombination mit antibiotischer Begleittherapie.

**4.3 Gegenanzeigen**

Natriumsalicylate nicht anwenden bei neugeborenen Kälbern oder Kälbern im Alter von unter zwei Wochen.

Nicht anwenden bei Ferkeln im Alter von unter vier Wochen.

**4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

Bei Kälbern sollte die Angabe der zu verabreichenden Dosis geändert werden und „40 mg/kg einmal täglich“ lauten.