

Anhang I

Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Österreich	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionslösung für pferde, rinder, hunde und katzen	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Belgien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution injectable pour chevaux, bovins, chiens et chats	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Bulgarien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml инжекционен разтвор за коне, говеда, кучета и котки	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Kroatien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml otopina za injekciju, za konje, goveda, pse i mačke	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Zypern	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για άλογα, βοοειδή, σκύλους και γάτες	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Tschechische Republik	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injekční roztok pro koně, skot, psy a kočky	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Dänemark	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Veytosal Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionsvæske opløsning til heste, kvæg, hunde og katte	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Estland	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Deutschland	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionslösung für pferde, rinder, hunde und katzen	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Griechenland	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για άλογα, βοοειδή, σκύλους και γάτες	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Finnland	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Veytosal Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektioneste, liuos hevosille, naudoille, koiralle ja kissoille	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Frankreich	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution injectable pour chevaux, bovins, chiens et chats	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Ungarn	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, lovak, kutyák, és macskák részére A.U.V.	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Island	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Veytosal Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml stungulyf, lausn handa hestum, nautgripum, hundum og köttum	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Irland	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution for injection for horses, cattle, dogs and cats	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Italien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml soluzione iniettabile per cavalli, bovini, cani e gatti	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Lettland	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, zirgiem, suņiem un kaķiem	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Litauen	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, šūnims ir katēms	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Luxemburg	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution injectable pour chevaux, bovins, chiens et chats	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Malta	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml soluzzjoni għall- injezzjoni għall- żwiemel, baqar, klieb u qtates	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Niederlande	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml oplossing voor injectie voor paarden, runderen, honden en katten	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Norwegen	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Veytosal Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hester, storfe, hunder og katter	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Polen	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla koni, bydła, psów i kotów	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Portugal	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Rumänien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml soluție injectabilă pentru cabaline, bovine, câini și pisici	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Slowakei	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injekčný roztok pre kone, hovädzí dobytok, psy a mačky	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Slowenien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml raztopina za injiciranje za konje, govedo, pse in mačke	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Spanien	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solución inyectable para caballos, bovino, perros y gatos	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Schweden	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Phoscobal vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionsvätska, lösning för hästar, nötkreatur, hundar och katter	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung
Vereinigtes Königreich (Nordirland)	Veyx-Pharma GmbH Soehreweg 6 34639 Schwarzenborn Germany	Vey Tosal 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution for injection for horses, cattle, dogs and cats	Butafosfan Cyanocobalamin	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Injektionslösung	Pferde, Rinder, Hunde und Katzen	Rinder, Pferde: zur intravenösen Anwendung Hunde und Katzen: zur intravenösen, intramuskuläre n und subkutanen Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Vey Tosal 100 mg/ml + 0,05 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder, Hunde und Katzen und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Vey Tosal 100 mg/ml + 0,05 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder, Hunde und Katzen und zugehörige Bezeichnungen (im Folgenden „Vey Tosal“) enthält 100 mg Butafosfan pro ml und 0,05 mg Cyanocobalamin (Vitamin B12) pro ml als Wirkstoffe sowie 2 % Benzylalkohol als Hilfsstoff.

Die für „Vey Tosal“ vorgeschlagenen Indikationen sind folgende: unterstützende Behandlung von Stoffwechsel- oder Fortpflanzungsstörungen, wenn eine Supplementierung von Phosphor und Cyanocobalamin erforderlich ist; bei peripartalen Stoffwechselstörungen, Tetanie und Parese (Milchfieber) sollte das Arzneimittel zusätzlich zu Magnesium bzw. Calcium verabreicht werden; es kann auch zur Unterstützung der Muskelfunktion bei Vorliegen eines Phosphor- und/oder Cyanocobalamin-Mangels angewendet werden.

„Vey Tosal“ kann bei Rindern und Pferden intravenös sowie bei Hunden und Katzen intravenös, intramuskulär und subkutan verabreicht werden.

Der Antragsteller Veyx-Pharma GmbH reichte über das dezentralisierte Verfahren gemäß Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für das Tierarzneimittel Vey Tosal 100 mg/ml + 0,05 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder, Hunde und Katzen und zugehörige Bezeichnungen ein. Es handelte sich um einen Hybridantrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, da sich die therapeutische Indikation und die Verabreichungswege gegenüber dem in Tschechien seit 1994 zugelassenen Referenztierarzneimittel „Catosal“ geändert haben. Die Formulierung von „Catosal“ enthält 100 mg Butafosfan pro ml und 0,05 mg Cyanocobalamin pro ml als Wirkstoffe sowie 3 % Butanol als Hilfsstoff.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde im Referenzmitgliedstaat (RMS) Tschechien und in den betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich (Nordirland) und Zypern eingereicht.

Während des dezentralisierten Verfahrens (CZ/V/0172/001/DC) äußerte der betroffene Mitgliedstaat Deutschland Bedenken hinsichtlich der Bioäquivalenz. Insbesondere war Deutschland der Auffassung, dass der Antragsteller nicht hinreichend begründet hatte, dass der Unterschied bei den Hilfsstoffen (Konservierungsstoffen) und ihrer Konzentration sowie die Unterschiede bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften (d. h. pH-Wert, Osmolalität und Viskosität) der Referenz- und Testformulierungen keinen Einfluss auf die Rate und/oder den Grad der Resorption der Wirkstoffe haben. Daher war Deutschland der Auffassung, dass die Bedingungen für den Biowaiver gemäß Abschnitt 7.1.b der CVMP-Leitlinie zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien für Tierarzneimittel (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹ in Bezug auf die subkutane und intramuskuläre Verabreichung bei Hunden und Katzen nicht erfüllt waren, und konnte den geltend gemachten Biowaiver nicht annehmen. Diese Bedenken konnten nicht ausgeräumt werden, daher wurden sie gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren für Tierarzneimittel (CMDv) verwiesen. Da im Rahmen des Befassungsverfahrens der CMDv

¹ CVMP guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4) - [link](#)

keine Einigung erzielt wurde, wurde die Angelegenheit am 25. August 2022 gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG an den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) verwiesen.

Der CVMP wurde gebeten, die von Deutschland vorgebrachten Bedenken zu prüfen und festzustellen, ob eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von „Vey Tosal“ erteilt werden sollte.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens wurde der CVMP gebeten, zu prüfen, ob ein Biowaiver gemäß Abschnitt 7.1.b der CVMP-Leitlinie zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien für Tierarzneimittel (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹ für das Tierarzneimittel Vey Tosal 100 mg/ml + 0,05 mg/ml Injektionslösung und zugehörige Bezeichnungen hinsichtlich der intramuskulären und subkutanen Verabreichung bei der Zieltierart Hunde und Katzen angenommen werden kann.

Die Formulierung des Referenztierarzneimittels „Catosal“ enthält 100 mg Butafosfan pro ml und 0,05 mg Cyanocobalamin (Vitamin B12) pro ml als Wirkstoffe sowie 3 % Butanol als Hilfsstoff. „Vey Tosal“ ist eine wässrige Injektionslösung, die dieselben Wirkstoffe wie das Referenztierarzneimittel in derselben Konzentration enthält, aber anstelle von 3 % Butanol 2 % Benzylalkohol als Hilfsstoff enthält.

Gemäß Abschnitt 7.1.b der oben genannten CVMP-Leitlinie sind Studien zum Vergleich der Resorptionsrate und des Resorptionsgrades zwischen dem Referenztierarzneimittel und dem Prüfpräparat im Allgemeinen nicht erforderlich für Tierarzneimittel, die zur intramuskulären, subkutanen oder systemisch wirkenden topischen Anwendung bestimmt sind, wenn die Arzneimittel vom selben Lösungstyp sind, die gleiche Konzentration des Wirkstoffs und vergleichbare Hilfsstoffe in ähnlichen Mengen enthalten, wenn hinreichend begründet werden kann, dass etwaige Unterschiede bei dem/den Hilfsstoff(en) und/oder ihre Konzentration keinen Einfluss auf die Resorptionsrate und/oder den Resorptionsgrad des Wirkstoffs haben.

Dem Ausschuss wurden keine experimentellen In-vivo-Daten vorgelegt, um nachzuweisen, dass die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe Butafosfan und Cyanocobalamin durch die Veränderungen der Konservierungsmittel nicht beeinflusst wird. Es wurden jedoch detaillierte Informationen über die chemischen Eigenschaften der einzelnen Hilfsstoffe und über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Referenz- und Prüfformulierungen vorgelegt. Darüber hinaus legte der Antragsteller auch veröffentlichte Literatur vor.

Obwohl geringfügige Unterschiede bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften (d. h. Viskosität, Osmolalität und pH-Wert) zwischen „Vey Tosal“ und „Catosal“ festgestellt wurden, wurden sie nicht als aussagekräftig angesehen, und ihre Auswirkungen auf die Resorptionsrate und den Resorptionsgrad von Butafosfan und Cyanocobalamin aus der subkutanen und intramuskulären Injektionsstelle wurden als relativ gering und im Hinblick auf die Bioäquivalenz nicht klinisch relevant angesehen.

In Anbetracht der insgesamt hohen Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe und der schnellen Resorption aus der Injektionsstelle zusätzlich zu den beanspruchten Indikationen und einer großen Sicherheitsmarge der Wirkstoffe Butafosfan und Cyanocobalamin war der CVMP der Auffassung, dass die relativ kleinen Unterschiede, die beobachtet wurden, keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels haben.

Der CVMP war der Auffassung, dass eine Befreiung von der Anforderung von Bioäquivalenzstudien zur intramuskulären und subkutanen Verabreichung bei Hunden und Katzen gemäß Abschnitt 7.1.b der oben genannten CVMP-Leitlinie auf der Grundlage der vorgelegten Daten und Erläuterungen zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der einzelnen Bestandteile und der endgültigen Formulierung angemessen begründet wurde.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Die Veyx-Pharma GmbH stellte im dezentralisierten Verfahren gemäß Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG einen Zulassungsantrag (d. h. einen Hybridantrag) für das Tierarzneimittel Vey Tosal 100 mg/ml + 0,05 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder, Hunde und Katzen und zugehörige Bezeichnungen. „Vey Tosal“ ist eine wässrige Injektionslösung, die 100 mg Butafosfan pro ml und 0,05 mg Cyanocobalamin (Vitamin B12) pro ml als Wirkstoffe sowie 2 % Benzylalkohol als Hilfsstoff enthält. Es unterscheidet sich von dem Referenztierarzneimittel „Catosal“, das 3 % Butanol als Hilfsstoff enthält.

Der Antragsteller von „Vey Tosal“ beantragte eine Befreiung von Bioäquivalenzstudien für die intramuskuläre und subkutane Anwendung auf der Grundlage von Abschnitt 7.1.b zum Biowaiver der CVMP-Leitlinie zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien für Tierarzneimittel (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)1.

Während dieses Befassungsverfahrens erörterte der CVMP, ob ein Biowaiver gemäß dem oben erwähnten Abschnitt der CVMP-Leitlinie für „Vey Tosal“ für die intramuskuläre und subkutane Verabreichung bei Hunden und Katzen angenommen werden kann.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit von „Vey Tosal“ wurde im Rahmen dieses Verfahrens nicht beurteilt. Da es sich um einen Hybridantrag handelt, wird der Nutzen von „Vey Tosal“ aus dem Nutzen des Referenztierarzneimittels „Catosal“ extrapoliert, sofern der Biowaiver und damit die Bioäquivalenz vom CVMP angenommen werden. Die vorgeschlagenen Indikationen für „Vey Tosal“ sind folgende: unterstützende Behandlung von Stoffwechsel- oder Fortpflanzungsstörungen, wenn die Supplementierung von Phosphor und Cyanocobalamin erforderlich ist; bei peripartalen Stoffwechselstörungen, Tetanie und Parese (Milchfieber) sollte das Arzneimittel zusätzlich zu Magnesium bzw. Calcium verabreicht werden; zur Unterstützung der Muskelfunktion bei Vorliegen eines Phosphor- und/oder Cyanocobalamin-Mangels.

Risikobeurteilung

Die Sicherheit von „Vey Tosal“ wurde im Rahmen dieser Befassung nicht bewertet. Da es sich um einen Hybridantrag handelt, werden die Risiken von „Vey Tosal“ aus den Risiken des Referenztierarzneimittels „Catosal“ extrapoliert, sofern der Biowaiver und damit die Bioäquivalenz vom CVMP angenommen werden.

In Bezug auf die Qualität stellte der Ausschuss fest, dass keine In-vivo-Versuchsdaten vorliegen, die die Wirkung des Hilfsstoffs Benzylalkohol auf die Resorptionsrate oder den Resorptionsgrad der Wirkstoffe Butafosfan oder Cyanocobalamin belegen würden. Es wurden jedoch die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Prüf- und Referenzformulierungen angegeben. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten werden die Auswirkungen der Änderung des Konservierungsmittelsystems auf die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe angesichts der hohen Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe und einer schnellen Resorption aus der Injektionsstelle zusätzlich zu den beanspruchten Indikationen und einer großen Sicherheitsmarge der Wirkstoffe Butafosfan und Cyanocobalamin voraussichtlich relativ gering sein.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Da der Biowaiver und folglich die Bioäquivalenz vom CVMP akzeptiert werden können, wurden für „Vey Tosal“ infolge dieser Befassung keine zusätzlichen Risikomanagement- oder

Risikominderungsmaßnahmen im Vergleich zu den bereits bestehenden Maßnahmen für das Referenztierarzneimittel vorgeschlagen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die vom Antragsteller vorgelegten Daten bestätigten, dass das Nutzen-Risiko-Profil für die intramuskuläre oder subkutane Anwendung bei den Zieltierarten Hunde und Katzen positiv ist, wenn das Tierarzneimittel in Übereinstimmung mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angewendet wird.

Insgesamt gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die von Deutschland geäußerten Bedenken der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels „Vey Tosal“ nicht im Wege stehen sollten. Der Antragsteller legte eine zufriedenstellende Begründung dafür vor, dass die Auswirkungen der Änderung des Hilfsstoffs auf die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe relativ gering und im Hinblick auf die Bioäquivalenz klinisch nicht relevant sind. Darüber hinaus hat diese Änderung keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Tierarzneimittels im Vergleich zum Referenztierarzneimittel.

Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass trotz des Unterschieds in der Formulierung zwischen „Vey Tosal“ und dem Referenztierarzneimittel die Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe Butafosfan und Cyanocobalamin nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung bei den Zieltierarten Hunde und Katzen relativ gering und in Bezug auf die Bioäquivalenz klinisch nicht relevant sind.
- Der Ausschuss war daher der Auffassung, dass die Befreiung von der Anforderung von Bioäquivalenzstudien für die intramuskuläre und subkutane Verabreichung bei Hunden und Katzen gemäß Abschnitt 7.1.b der CVMP-Leitlinie für die Durchführung von Bioäquivalenzstudien für Tierarzneimittel (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹ auf Grundlage der vorgelegten Daten und Erläuterungen zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der einzelnen Bestandteile und der endgültigen Formulierung hinreichend begründet ist.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Bioäquivalenz von „Vey Tosal“ und des Referenztierarzneimittels „Catosal“ als nachgewiesen zu erachten ist.

Daher empfahl der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Vey Tosal 100 mg/ml + 0,05 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Rinder, Hunde und Katzen und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage bleiben unverändert gemäß der endgültigen Fassung, die im Rahmen des in Anhang III genannten Verfahrens der Koordinierungsgruppe erarbeitet wurde.

Anhang III

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen, die im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erarbeitet wurden.