

## **Anhang I**

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

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zieltierart</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Frankreich	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Methylprednisolon- Wasserstoffsuccinat	Lyophilisat und Verdünnungsmittel für Injektionslösungen	120 mg per bottle	Rinder, Katzen, Hunde	Intramuskulär oder intravenös
Frankreich	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Methylprednisolon- Wasserstoffsuccinat	Lyophilisat und Verdünnungsmittel für Injektionslösungen	500 mg per bottle	Rinder, Katzen, Hunde	Intramuskulär oder intravenös
Deutschland <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Methylprednisolon- Wasserstoffsuccinat	Pulver und Lösungsmittel	500 mg per bottle	Rinder, Katzen, Hunde	Intramuskulär oder intravenös

<sup>1</sup> Marketing authorisation not granted for target species cattle

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Zieltierart „Rinder“ und für die Änderung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen, um alle Verweise auf die Zieltierart „Rinder“ zu entfernen**

# **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltenden Tierarzneimitteln zur Anwendung bei der Zieltierart „Rinder“ (siehe Anhang I)**

## **1. Einführung**

Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat ist ein Ester des synthetischen Glucocorticoids Methylprednisolon. Methylprednisolon, ein 6 $\alpha$ -Methylderivat von Prednisolon, ist ein synthetisches Corticosteroid, das in der Veterinärmedizin als freier Alkohol und als verschiedene Ester angewendet wird. Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel werden zur Behandlung entzündlicher oder allergischer Erkrankungen sowie zur Behandlung und Vorbeugung von Schockzuständen angewendet.

Nach einem beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit in Deutschland gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellten Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, also infolge eines Antrags auf Zulassung eines Generikums für das Tierarzneimittel Solupred 125 mg (Antragsteller: CP-Pharma), zeigte sich, dass keine produktspezifischen Daten zu Rückstandsmengen verfügbar sind, um die Wartezeiten von 6 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern für die in Frankreich zur Anwendung bei Hunden, Katzen und Rindern zugelassenen Referenzprodukte Solu-Medrol 120 mg und Solu-Medrol 500 mg (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Zoetis) zu stützen.

Anhand der im CVMP EPMAR für Methylprednisolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup> verfügbaren Daten war Deutschland der Auffassung, dass Rückstände von Methylprednisolon an Injektionsstellen zur Aufnahme von Methylprednisolon-Mengen führen können, die deutlich über der zulässigen täglichen Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake, ADI) liegen. Selbst unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Formulierungen und der verschiedenen chemischen Formen der Wirkstoffe (Methylprednisolon als freier Alkohol im Vergleich zu Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat) war Deutschland der Auffassung, dass diese Daten deutlich nahelegen, dass eine Wartezeit von 6 Tagen für Rinder (Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse), die mit Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltenden Arzneimitteln behandelt wurden, möglicherweise nicht ausreicht, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Daher leitete Deutschland am 2. Mai 2016 ein Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel ein, die als Injektionslösungen zur intramuskulären Anwendung bei Rindern erhältlich sind. Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen zu prüfen und Wartezeiten für von behandelten Rindern stammende(s) Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu empfehlen.

## **2. Erörterung der verfügbaren Daten**

### ***Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Rindern***

Es sind keine arzneimittelspezifischen Daten zum Abbau von Rückständen bzw. keine anderen Informationen im Hinblick auf Rückstände von Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltenden Tierarzneimitteln verfügbar.

---

<sup>2</sup> CVMP EPMAR for methylprednisolone (EMEA/MRL/798/01-FINAL) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015081.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015081.pdf)

In offenen Datenbanken (z. B. PubMed, Scopus, Vetmed Resource, Web of Science) wurden hinsichtlich Daten zur Pharmakokinetik und zu Rückständen von Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat in essbaren Geweben sowie an der Injektionsstelle von Rindern keine Informationen gefunden.

Die einzige Studie zum Abbau von Rückständen, die sich mit Methylprednisolon nach intramuskulärer Injektion bei Rindern befasst hat, ist im CVMP EPMAR für Methylprednisolon angeführt (EMA/MRL/798/01-FINAL). Das Tierarzneimittel, das in der Studie zum Abbau von Rückständen zur Ermittlung der Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Levels; MRLs) für Methylprednisolon angewendet wurde, ist ein Kombinationspräparat, das Methylprednisolon (als freien Alkohol) und zwei Antibiotika (Neomycin und Benzylpenicillin) enthält. Die Daten zum Abbau von Rückständen hinsichtlich Methylprednisolon können wie folgt zusammengefasst werden:

- Nach Verabreichung von 400 µg/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen reichten die Rückstände im Muskel mit der Injektionsstelle an Tag 7 nach der Injektion von einem Wert unterhalb der Bestimmungsgrenze (Limit of quantitation, LOQ [10 µg/kg]) bis zu 8 393 µg/kg sowie an Tag 14 von einem Wert unterhalb der LOQ bis zu 90 µg/kg. An der Injektionsstelle wurde die MRL für Muskelgewebe an Tag 7 um mehr als das 800-Fache und an Tag 14 immer noch um das 9-Fache überschritten. Darüber hinaus wurde der pharmakologische ADI-Wert an Tag 7 um bis zum 262-Fachen und an Tag 14 um bis zum 2,8-Fachen überschritten. 21 Tage nach der Verabreichung lagen die Rückstände an den Injektionsstellen bei allen Tieren unterhalb der LOQ. Die Rückstände in Muskel-, Leber-, Nieren- und Fettgewebe lagen zum frühesten Schlachtermin (Tag 7) bereits unterhalb der LOQ (10 µg/kg).

Die Daten zum Abbau von Rückständen ermöglichen keine statistisch basierte Ermittlung einer Wartezeit. Jedoch war der früheste Zeitpunkt, zu dem alle Daten einen Wert unterhalb der MRL aufwiesen, Tag 21. Selbst unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Formulierungen und der verschiedenen chemischen Formen der Wirkstoffe (Methylprednisolon als freier Alkohol im Vergleich zu Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat) legen diese Daten deutlich nahe, dass eine Wartezeit von 6 Tagen für Rinder (Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse), die mit Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltenden Produkten behandelt wurden, nicht ausreicht, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Fasst man alle Informationen zusammen, ist es anhand der verfügbaren Daten nicht möglich zu bestätigen, dass die Wartezeit von 6 Tagen für Rinder (Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse) für das Referenzprodukt Solu-Medrol für den Verbraucher sicher ist. Diese Schlussfolgerung gilt für die Verabreichung der Arzneimittel über den intramuskulären oder den intravenösen Weg.

### **3. Nutzen-Risiko-Bewertung**

#### **Einführung**

Ziel des Befassungsverfahrens war es, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen zu berücksichtigen und Wartezeiten für von behandelten Rindern stammende(s) Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu empfehlen.

#### **Bewertung des Nutzens**

Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel werden zur Behandlung entzündlicher oder allergischer Erkrankungen sowie zur Behandlung und Vorbeugung von Schockzuständen angewendet. Die Bewertung der Wirksamkeit fällt jedoch nicht in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens. Diese Tierarzneimittel sind außerdem zur Anwendung bei Hunden und Katzen zugelassen, wobei diese Zieltierarten jedoch angesichts des Geltungsbereichs der Befassung nicht im Rahmen dieses Verfahrens untersucht wurden.

## **Bewertung des Risikos**

Für Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel sind keine Daten zum Abbau von Rückständen verfügbar. In Ermangelung von Daten zum Abbau von Rückständen kann nicht gewährleistet werden, dass die Rückstandsmengen 6 Tage nach der Behandlung in allen essbaren Geweben unterhalb der MRLs liegen. Dies ist sowohl für die intramuskuläre als auch für die intravenöse Verabreichung der Arzneimittel relevant. Des Weiteren stützen die Daten aus dem MRL-Dokument zu Methylprednisolon die Annahme, dass die potenzielle Verbraucherexposition über Rückstände an der Injektionsstelle über dem pharmakologischen ADI-Wert liegen wird, was ein ernstes Risiko für die Sicherheit der Verbraucher nahelegt.

## **Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung**

Da für Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel keine Daten zum Abbau von Rückständen verfügbar sind, kann der CVMP keine Wartezeiten für von behandelten Rindern stammende(s) Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse empfehlen.

## **Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis**

In Ermangelung von Daten zum Abbau von Rückständen kann nicht gewährleistet werden, dass die Rückstandsmengen 6 Tage nach der Behandlung in allen essbaren Geweben unterhalb der MRLs liegen. Dies ist sowohl für die intramuskuläre als auch für die intravenöse Verabreichung der Arzneimittel relevant. Des Weiteren stützen die Daten aus dem MRL-Dokument zu Methylprednisolon die Annahme, dass die potenzielle Verbraucherexposition über Rückstände an der Injektionsstelle über dem pharmakologischen ADI-Wert liegen wird, was ein ernstes Risiko für die Sicherheit der Verbraucher nahelegt.

Daher ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel, die als Injektionslösungen zur Anwendung bei der Zieltierart „Rinder“ erhältlich sind, negativ ist, weil keine angemessenen Daten zum Abbau von Rückständen vorliegen, mit denen eine Wartezeit von 6 Tagen für Rinder (Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse) zu rechtfertigen wäre. Daher empfiehlt der Ausschuss die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Zieltierart „Rinder“ und die Änderung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen, um alle Verweise auf die Zieltierart „Rinder“ für Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltende Tierarzneimittel zu entfernen.

## **Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Zieltierart „Rinder“ und für die Änderung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen, um alle Verweise auf die Zieltierart „Rinder“ zu entfernen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP war der Auffassung, dass in Ermangelung von Daten zum Abbau von Rückständen nicht gewährleistet werden kann, dass die Rückstandsmengen 6 Tage nach der Behandlung in allen essbaren Geweben unterhalb der MRLs liegen.
- Der CVMP war der Auffassung, dass die Daten aus dem MRL-Dokument zu Methylprednisolon die Annahme stützen, dass die potenzielle Verbraucherexposition über Rückstände an der Injektionsstelle über dem pharmakologischen ADI-Wert liegen wird, was ein ernstes Risiko für die Sicherheit der Verbraucher nahelegt.

- Der CVMP war der Auffassung, dass für von behandelten Rindern stammende(s) Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse keine Wartezeit festgelegt werden kann –

hat der CVMP die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Zieltierart „Rinder“ und die Änderung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfohlen, um alle Verweise auf die Zieltierart „Rinder“ für die in Anhang I genannten Methylprednisolon-Wasserstoffsuccinat enthaltenden Tierarzneimittel zu entfernen.

## **Anhang III**

### **Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Alle Verweise auf die Zieltierart „Rinder“ sind aus der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu streichen.