

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Methylprednisolonhydrogensuccinat	Lyofilisat og fortyndingsmiddel til injektionsvæske, opløsning	120 mg per bottle	Kvæg, katte, hunde	Intramuskulær eller intravenøs
Frankrig	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Methylprednisolonhydrogensuccinat	Lyofilisat og fortyndingsmiddel til injektionsvæske, opløsning	500 mg per bottle	Kvæg, katte, hunde	Intramuskulær eller intravenøs
Tyskland ¹	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Methylprednisolonhydrogensuccinat	Pulver og opløsningsmiddel	500 mg per bottle	Kvæg, katte, hunde	Intramuskulær eller intravenøs

¹ Marketing authorisation not granted for target species cattle

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og årsager til afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse for målarten kvæg og ændring af de eksisterende markedsføringstilladelser, således at alle henvisninger til målarten kvæg fjernes

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat til anvendelse på målartern kvæg (se bilag I)

1. Indledning

Methylprednisolonhydrogensuccinat er en ester af det syntetiske glukokortikoid methylprednisolon. Methylprednisolon, et 6 α -methylderivat af prednisolon, er et syntetisk kortikosteroid, der anvendes i veterinærlægemidler som en fri alkohol og som forskellige estere. Veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat anvendes til behandling af betændelses- eller allergiske tilstande og til behandling og forebyggelse af choktilstande.

Efter en ansøgning om markedsføringstilladelse til forbundsagenturet for forbrugerbeskyttelse og fødevarerikkerhed i Tyskland, i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning for veterinærlægemidlet, Solupred 125 mg (ansøger: CP-Pharma), viste det sig, at ingen data for produktspecifikke restkoncentrationer er tilgængelige til understøttelse af tilbageholdelsesperioden på 6 dage for kød og indmad fra kvæg for referenceprodukterne Solu-Medrol 120 mg og Solu-Medrol 500 mg, der er godkendt i Frankrig til anvendelse på hunde, katte og kvæg (indehaver af markedsføringstilladelse: Zoetis).

På baggrund af data fra CVMP's EPMAR for methylprednisolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL)² finder Tyskland, at koncentrationsrester af methylprednisolon på injektionsstedet kan føre til indtagelse af methylprednisolon i mængder, der ligger betydeligt over det acceptable daglige indtag (ADI). Selv hvis formuleringforskelle og forskelle mellem de kemiske former på de aktive stoffer (methylprednisolon som fri alkohol mod methylprednisolonhydrogensuccinat) tages i betragtning, finder Tyskland, at disse data tydeligt indikerer, at en tilbageholdelsesperiode på 6 dage for kvæg (kød og indmad) behandlet med produkter, der indeholder methylprednisolonhydrogensuccinat, kan være utilstrækkelig til at garantere forbrugersikkerheden.

Den 2. maj 2016 indledte Tyskland derfor en procedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat i form af injektionsvæske, opløsning, til intramuskulær anvendelse på kvæg. Udvalget for Lægemidler til Dyr (CVMP) blev anmodet om at gennemgå alle foreliggende restkoncentrationsdata og anbefale tilbageholdelsestider for kød og indmad fra behandlet kvæg.

2. Diskussion af de foreliggende data

Restkoncentrationsdata for kød og indmad fra kvæg

Ingen produktspecifikke restkoncentrationsdata eller andre oplysninger om restkoncentrationer i veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat er tilgængelige.

Ingen oplysninger er fundet i åbne databaser (f.eks. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) angående farmakokinetiske data og restkoncentrationsdata for methylprednisolonhydrogensuccinat i spiseligt væv og på injektionsstedet på kvæg.

Den eneste restkoncentrationsundersøgelse for methylprednisolon efter intramuskulær injektion i kvæg er citeret i CVMP's EPMAR for methylprednisolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL). Veterinærlægemidlet, der

² 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

er anvendt i restkoncentrationsundersøgelsen til fastsættelse af maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer (MRL'er) for methylprednisolon, er et kombinationsprodukt indeholdende methylprednisolon (som fri alkohol) og to antibiotiske stoffer (neomycin og benzylpenicillin). Restkoncentrationsdata for methylprednisolon kan sammenfattes som følger:

- Efter administration af 400 µg/kg kropsvægt i 5 på hinanden følgende dage lå restkoncentrationerne i injektionsstedets muskel i et interval, der gik fra under kvantificeringsgrænsen, LOQ, (10 µg/kg) til 8 393 µg/kg på dag 7 efter injektionen, og på dag 14 fra under LOQ til 90 µg/kg. På injektionsstedet var maksimalgrænseværdien for restkoncentrationen (MRL) i musklen overskredet mere end 800 gange på dag 7 og stadig 9 gange på dag 14. I tillæg hertil var det farmakologisk acceptable daglige indtag overskredet op til 262 gange på dag 7 og op til 2,8 gange på dag 14. 21 dage efter administrationen var restkoncentrationen på injektionsstedet under LOQ i alle dyr. Restkoncentrationer i muskel, lever, nyre og fedt var allerede under LOQ (10 µg/kg) på det tidligste slagtetidspunkt (dag 7).

Restkoncentrationsdataene giver ikke mulighed for en statistisk baseret tilbageholdelsesperiode. Dog var det første tidspunkt, hvor alle data lå under MRL, dag 21. Selv hvis formuleringforskelle og forskelle mellem de kemiske former på de aktive stoffer (methylprednisolon som fri alkohol mod methylprednisolonhydrogensuccinat) tages i betragtning, indikerer disse data tydeligt, at en tilbageholdelsesperiode på 6 dage for kvæg (kød og indmad) behandlet med produkter, der indeholder methylprednisolonhydrogensuccinat, ikke er tilstrækkelig til at garantere forbrugersikkerheden.

Ved at sammenholde alle oplysninger kan det ikke fra de tilgængelige data bekræftes, at en tilbageholdelsesperiode på 6 dage for kvæg (kød og indmad) for referenceproduktet Solu-medrol er sikkert for forbrugeren. Denne konklusion gælder for intramuskulær og intravenøs administration af produkterne.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Indledning

Formålet med proceduren for indbringelse af sager var at tage alle tilgængelige restkoncentrationsdata i betragtning og anbefale tilbageholdelsesperioder for kød og indmad, der stammer fra behandlet kvæg.

Vurdering af fordele

Veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat anvendes til behandling af betændelses- eller allergiske tilstande og til behandling og forebyggelse af choktilstande. Dog falder effektivitetsvurderingen ikke ind under formålet med denne procedure for indbringelse af sager. Disse veterinærlægemidler er også godkendt til anvendelse i hunde og katte, men i betragtning af formålet med denne procedure, blev disse målarter ikke vurderet.

Risikovurdering

Ingen restkoncentrationsdata er tilgængelige for veterinærlægemidler, der indeholder methylprednisolonhydrogensuccinat. I mangel af restkoncentrationsdata kan det ikke garanteres, at restkoncentrationerne ligger under MRL-værdierne i alle spiselige væv 6 dage efter behandlingen. Dette er relevant for administration af produktet via de intramuskulære og intravenøse administrationsveje. Derudover understøtter data fra MRL-filen om methylprednisolon den antagelse, at den potentielle forbrugereksposering fra restkoncentrationer på injektionsstedet kan ligge over den farmakologiske ADI og dermed indikere en alvorlig risiko for forbrugersikkerheden.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller -begrænsning

Eftersom ingen restkoncentrationsdata er tilgængelige for veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat, er Udvalget for Lægemidler til Dyr (CVMP) ikke i stand til at anbefale tilbageholdelsesperioder for kød og indmad, der stammer fra behandlet kvæg.

Vurdering og konklusioner om benefit/risk-forholdet

I mangel af restkoncentrationsdata kan det ikke garanteres, at restkoncentrationerne ligger under MRL-værdierne i alle spiselige væv 6 dage efter behandlingen. Dette er relevant for administration af produktet via de intramuskulære og intravenøse administrationsveje. Derudover understøtter data fra MRL-filen om methylprednisolon den antagelse, at den potentielle forbrugereksponeering fra restkoncentrationer på injektionsstedet kan ligge over den farmakologiske ADI og dermed indikere en alvorlig risiko for forbrugersikkerheden.

Derfor betragter udvalget benefit/risk-forholdet for veterinærlægemidler, der indeholder methylprednisolonhydrogensuccinat i form af injektionsvæske, opløsning, til anvendelse på målarten kvæg, som ikke-favorabel på grund af manglen på tilstrækkelige restkoncentrationsdata til at understøtte en tilbageholdelsesperiode på 6 dage for kvæg (kød og indmad). Derfor anbefaler udvalget et afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse for målarten kvæg og ændring af de eksisterende markedsføringstilladelser, således at alle henvisninger til målarten kvæg for veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat fjernes.

Årsager til afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse for målarten kvæg og ændring af de eksisterende markedsføringstilladelser, således at alle henvisninger til målarten kvæg fjernes

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Lægemidler til Dyr mente, at i mangel af restkoncentrationsdata kan det ikke garanteres, at restkoncentrationerne er under MRL-værdierne i alle spiselige væv 6 dage efter behandlingen
- CVMP mener at data fra MRL-filen om methylprednisolon understøtter den antagelse, at den potentielle forbrugereksponeering fra restkoncentrationer på injektionsstedet kan ligge over den farmakologiske ADI og dermed indikere en alvorlig risiko for forbrugersikkerheden
- CMVP mener, at en tilbageholdelsesperiode for kød og indmad fra behandlet kvæg, ikke kan fastsættes

anbefaler CVMP et afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for målarten kvæg og ændring af de eksisterende markedsføringstilladelser, således at alle henvisninger til målarten kvæg for veterinærlægemidler indeholdende methylprednisolonhydrogensuccinat, som beskrevet i bilag I, fjernes.

Bilag III

Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Alle referencer til målarten kvæg skal slettes fra produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.