

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan hakijoista/haltijoista jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Kansainvälinen yleisnimi (INN)	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Ranska	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Metyyliprednisolonivetysukkinaatti	Kylmäkuivattu kuiva-aine ja liuos, liuos injeksiota varten	120 mg per bottle	Nauta, kissa, koira	Lihakseen tai laskimoon
Ranska	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Metyyliprednisolonivetysukkinaatti	Kylmäkuivattu kuiva-aine ja liuos, liuos injeksiota varten	500 mg per bottle	Nauta, kissa, koira	Lihakseen tai laskimoon
Saksa <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Metyyliprednisolonivetysukkinaatti	Kuiva-aine ja liuotin	500 mg per bottle	Nauta, kissa, koira	Lihakseen tai laskimoon

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

## **Liite II**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet  
metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien  
eläinlääkevalmisteiden myyntilupahakemusten epäamiselle  
nautojen osalta ja nykyisten myyntilupien muuttamiselle  
sitä, että niistä poistetaan kaikki maininnat kohde-  
eläinlajeista nauta**

# Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee nautaeläimille annettavia metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)

## 1. Johdanto

Metyyliprednisolonivetysukkinaatti on synteettisen glukokortikoidin, metyyliprednisolonin, esteri. Metyyliprednisoloni, prednisolonin 6 $\alpha$ -metyylijohtannainen, on synteettinen kortikosteroidi, jota käytetään eläinlääketieteessä vapaana alkoholina ja erilaisina estereinä.

Metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältäviä eläinlääkevalmisteita käytetään tulehdussairauksien tai allergioiden hoitoon sekä sokkitilojen hoitoon ja ehkäisyyn.

Käsiteltäessä Saksan kuluttajansuoja- ja elintarviketurvallisuusvirastolle tehtyä direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaista myyntilupahakemusta eläinlääkevalmisteelle Solupred 125 mg (geneerinen hakemus, hakija CP-Pharma) kävi ilmi, ettei vertailuvalmisteiden Solu-Medrol 120 mg ja Solu-Medrol 500 mg osalta ole saatavissa valmistekohtaisia jäämätietoja, jotka puoltaisivat naudanlihan ja naudan sisäelinten kuuden päivän varoaikaa. Nämä valmisteet on hyväksytty Ranskassa käytettäväksi koirilla, kissoilla ja nautaeläimillä (myyntiluvan haltija Zoetis).

Eläinlääkekomitean metyyliprednisolonin jäämiä koskevassa julkisessa arviointilausunnossa (EMA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup> olevien tietojen perusteella Saksa katsoi, että metyyliprednisolonin jäämät injektiokohdassa saattavat johtaa siihen, että metyyliprednisolonin saantimäärä on huomattavasti suurempi kuin hyväksyttävä päivittäinen enimmäissaanti. Vaikka otetaan huomioon koostumuksessa ja vaikuttavien aineiden kemiallisissa muodoissa olevat erot (metyyliprednisoloni vapaana alkoholina vs. metyyliprednisolonivetysukkinaatti), Saksa katsoi näiden tietojen osoittavan selvästi, että metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävillä valmisteilla hoidettujen nautojen lihaa ja sisäelimiä koskeva kuuden päivän varoaika ei ole välttämättä riittävä kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi.

Tämän vuoksi Saksa käynnisti 2. toukokuuta 2016 direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen menettelyn metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävistä eläinlääkevalmisteista, joita käytetään liuksena naudoille lihakseen annettavaa injektiota varten. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin arvioimaan kaikki käytettävissä olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja antamaan suosituksia hoidettujen nautojen lihan ja sisäelinten varoajoiksi.

## 2. Käytettävissä olevien tietojen käsittely

### *Tiedot jäämien poistumisesta naudan lihasta ja sisäelimistä*

Valmistekohtaisia jäämien poistumista koskevia tietoja tai muita tietoja metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden jäämistä ei ole saatavana.

Avoimista tietokannoista (esimerkiksi PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) ei ole löytynyt farmakokineettisiä ja jäämiin liittyviä tietoja metyyliprednisolonivetysukkinaatista syötävissä kudoksissa ja nautojen injektiokohdissa.

Ainoaan tutkimukseen, jossa tarkastellaan metyyliprednisolonin jäämien poistumista lihakseen annetun injektion jälkeen, viitataan eläinlääkekomitean metyyliprednisolonin jäämiä koskevassa julkisessa arviointilausunnossa (EMA/MRL/798/01-FINAL). Eläinlääkevalmiste, jota jäämien poistumista

<sup>2</sup> CVMP EPMAR for methylprednisolone (EMA/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)

koskevassa tutkimuksessa on käytetty metyyliiprednisolonin enimmäisjäämäpitoisuuden (MRL-arvon) määrittämiseksi, on yhdistelmävalmiste, joka sisältää metyyliiprednisolonia (vapaana alkoholina) ja kahta antibioottista ainetta (neomysiiniä ja bentsyyliipenisilliiniä). Metyyliiprednisolonin jäämien poistumista koskevista tiedoista voidaan esittää seuraava yhteenveto:

- Kun valmistetta oli annettu 400 µg painokiloa kohti viiden peräkkäisen päivän ajan, injektiokohdan lihaksessa olevien jäämien määrä vaihteli määritysrajaa pienemmästä (10 µg/kg) arvoon 8 393 µg/kg päivänä 7 ja määritysrajaa pienemmästä arvoon 90 µg/kg päivänä 14. Injektiokohdassa lihaksen MRL-arvo oli yli 800-kertainen päivänä 7 ja yhä 9-kertainen päivänä 14. Lisäksi farmakologinen päivittäinen enimmäissaanti oli päivänä 7 jopa 262-kertainen ja 2,8-kertainen päivänä 14. Kahdenkymmenen päivän kuluttua lääkkeen antamisesta injektiokohtien jäämät olivat kaikilla eläimillä määritysrajaa pienemmät. Jäämät lihaksissa, maksassa, munuaisissa ja rasvassa olivat jo määritysrajaa (10 µg/kg) pienemmät ensimmäisenä mahdollisena teurastuspäivänä (päivä 7).

Varoaikaa ei voida määrittää tilastollisesti jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella. Kuitenkin ensimmäinen aikapiste, jolloin kaikki arvot olivat MRL-arvoa pienemmät, oli päivä 21. Vaikka otettaisiin huomioon koostumuksessa ja vaikuttavien aineiden kemiallisissa muodoissa olevat erot (metyyliiprednisoloni vapaana alkoholina vs. metyyliiprednisolonivetysukkinaatti), nämä tiedot osoittavat selvästi, että metyyliiprednisolonivetysukkinaattia sisältävillä valmisteilla hoidettujen nautojen lihan ja sisäelinten kuuden päivän varoaika on liian lyhyt kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi.

Kun kaikki tiedot kootaan yhteen, käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida vahvistaa, että vertailuvalmisteelle Solu-Medrol määritetty naudan lihaa ja sisäelimiä koskeva kuuden päivän varoaika on turvallinen kuluttajille. Tämä päätelmä koskee lihakseen tai laskimoon annettavia valmisteita.

### 3. Hyödyn ja riskien arviointi

#### Johdanto

Lausuntomenettelyn tarkoituksena oli arvioida kaikki käytettävissä olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja antaa suosituksia hoidettujen nautojen lihan ja sisäelinten varoajoiksi.

#### Hyödyn arviointi

Metyyliiprednisolonivetysukkinaattia sisältäviä eläinlääkevalmisteita käytetään tulehdussairauksien tai allergioiden hoitoon sekä sokkitilojen hoitoon ja ehkäisyyn. Tehon arviointi ei kuitenkaan kuulu tämän lausuntomenettelyn piiriin. Nämä eläinlääkevalmisteet on hyväksytty myös koirien ja kissojen hoitoon, mutta ottaen huomioon lausuntopyynnön kattaman alan näitä kohde-eläinlajeja ei arvioitu tässä menettelyssä.

#### Riskinarviointi

Metyyliiprednisolonivetysukkinaattia sisältävistä eläinlääkevalmisteista ei ole saatavissa tietoja jäämien poistumisesta. Näin ollen ei voida varmistaa, että jäämäpitoisuudet ovat MRL-arvoja pienemmät kaikissa syötävissä kudoksissa kuuden päivän kuluttua hoidosta. Tämä koskee valmisteiden antamista lihakseen ja laskimoon. Metyyliiprednisolonin MRL-arvioinnista saadut tiedot tukevat olettamusta, että mahdollinen kuluttajan altistuminen injektiokohdan jäämille on enimmäispäivittäissaantia suurempi, mikä viittaa vakavaan riskiin kuluttajaturvallisuudelle.

## **Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet**

Koska metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden jäämien poistumista koskevia tietoja ei ole saatavissa, eläinlääkekomitea ei voi antaa suosituksia hoidettujen nautojen lihan ja sisäelinten varoajoiksi.

## **Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset**

Näin ollen ei voida varmistaa, että jäämäpitoisuudet ovat MRL-arvoja pienemmät kaikissa syötävissä kudoksissa kuuden päivän kuluttua hoidosta. Tämä koskee valmisteiden antamista lihakseen ja laskimoon. Metyyliprednisolonin MRL-arvioinnista saadut tiedot tukevat olettamusta, että mahdollinen kuluttajan altistuminen injektiokohdan jäämille on enimmäispäivittäissaantia suurempi, mikä viittaa vakavaan riskiin kuluttajaturvallisuudelle.

Näin ollen komitea katsoo, että metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden, joiden lääkemuoto on liuos injektiota varten ja joiden kohde-eläinlaji on nauta, hyöty-riskisuhde ei ole suotuista, koska sellaisia jäämien poistumista koskevia tietoja, joiden mukaan kuuden päivän varoaika olisi perusteltu nautan lihalle ja sisäelimille, ei ole riittävästi. Siksi komitea suosittelee, että metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntilupahakemukset evätään nautojen osalta ja että nykyisiä myyntilupia muutetaan siten, että niistä poistetaan kaikki maininnat kohde-eläinlajista nauta.

## **Perusteet metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntilupahakemusten epäämiselle nautojen osalta ja nykyisten myyntilupien muuttamiselle siten, että niistä poistetaan kaikki maininnat kohde-eläinlajista nauta**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi, että koska tietoja jäämien poistumisesta ei ole, ei voida varmistaa, että jäämäpitoisuudet ovat MRL-arvoja pienemmät kaikissa syötävissä kudoksissa kuuden päivän kuluttua hoidosta.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että metyyliprednisolonin MRL-arvioinnista saadut tiedot tukevat olettamusta, että mahdollinen kuluttajan altistuminen injektiokohdan jäämille on enimmäispäivittäissaantia suurempi, mikä viittaa vakavaan riskiin kuluttajaturvallisuudelle.
- Eläinlääkekomitea katsoi, ettei hoidettujen nautojen lihalle ja sisäelimille voida määrittää varoaikaa.

Komitea suosittelee, että liitteessä I lueteltujen metyyliprednisolonivetysukkinaattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntilupahakemukset evätään nautojen osalta ja että nykyisiä myyntilupia muutetaan siten, että niistä poistetaan kaikki maininnat kohde-eläinlajista nauta.

## **Liite III**

### **Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset**

Kaikki maininnat kohde-eläinlajista nauta on poistettava valmisteyhteenvedosta, myyntipäällyksmerkinnöistä ja pakkausselosteesta.