

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen en aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten**

<b>EU/EER-lidstaat</b>	<b>Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Diersoorten</b>	<b>Toedieningsweg</b>
Frankrijk	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Methylprednisolonwaterstofsuccinaat	Lyofilisaat en verdunningsmiddel voor oplossing voor injectie	120 mg per bottle	Runderen, katten, honden	Intramusculair of intraveneus
Frankrijk	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Methylprednisolonwaterstofsuccinaat	Lyofilisaat en verdunningsmiddel voor oplossing voor injectie	500 mg per bottle	Runderen, katten, honden	Intramusculair of intraveneus
Duitsland <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Methylprednisolonwaterstofsuccinaat	Poeder en oplosmiddel	500 mg per bottle	Runderen, varkens, honden	Intramusculair of intraveneus

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

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen voor de doeldiersoort runderen en voor wijziging van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen teneinde elke verwijzing naar de doeldiersoort runderen te verwijderen**

# Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten voor gebruik bij de doeldiersoort runderen (zie bijlage I)

## 1. Inleiding

Methylprednisolonwaterstofsuccinaat is een ester van het synthetische glucocorticoid methylprednisolon. Methylprednisolon, een 6 $\alpha$ -methyl-derivaat van prednisolon, is een synthetisch corticosteroid dat in de diergeneeskunde wordt gebruikt als een vrij alcohol en als verschillende esters. Diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten, worden gebruikt voor de behandeling van inflammatoire of allergische aandoeningen en ook voor de behandeling en preventie van shocktoestanden.

Na een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen bij de Federale Dienst voor Consumentenbescherming en Voedselveiligheid van Duitsland krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een generieke aanvraag, voor het diergeneesmiddel Solupred 125 mg (aanvrager: CP-Pharma), bleek dat geen productspecifieke residugegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van de wachttijd van zes dagen voor vlees en slachtafval van runderen voor de referentieproducten Solu-Medrol 120 mg en Solu-Medrol 500 mg, die in Frankrijk zijn goedgekeurd voor gebruik bij honden, katten en runderen (houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Zoetis).

Op basis van de in de CVMP EPMAR voor methylprednisolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup> beschikbare gegevens was Duitsland van oordeel dat residuen van methylprednisolon op injectieplaatsen kunnen leiden tot inname van hoeveelheden methylprednisolon die significant boven de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) liggen. Zelfs als met formuleringsverschillen en verschillen tussen de chemische vormen van de werkzame stoffen (methylprednisolon als vrij alcohol versus methylprednisolonwaterstofsuccinaat) rekening wordt gehouden, was Duitsland van oordeel dat deze gegevens er sterk op wijzen dat een wachttijd van zes dagen voor runderen (vlees en slachtafval) die met methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevattende producten zijn behandeld, onvoldoende zou kunnen zijn om de consumentenveiligheid te waarborgen.

Daarom zette Duitsland op 2 mei 2016 krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG een procedure in gang voor diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten en die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor intramusculair gebruik bij runderen. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht alle beschikbare residuepletiegegevens te beoordelen en wachttijden voor vlees en slachtafval afkomstig van behandelde runderen aan te bevelen.

## 2. Bespreking van beschikbare gegevens

### *Gegevens m.b.t. residuepletie in vlees en slachtafval van runderen*

Er zijn geen productspecifieke residuepletiegegevens of andere informatie m.b.t. residuen van diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten beschikbaar.

In open databases (bijv. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) is geen informatie gevonden m.b.t. farmacokinetische en residugegevens over methylprednisolonwaterstofsuccinaat in eetbare weefsels en op de injectieplaats van runderen.

<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)

De enige residudepletiestudie voor methylprednisolon na intramusculaire injectie bij runderen wordt vermeld in de CVMP EPMAR voor methylprednisolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL). Het diergeneesmiddel dat in de residudepletiestudie voor het vaststellen van maximale residulimieten (MRL's) voor methylprednisolon is gebruikt, is een combinatieproduct dat methylprednisolon (als vrij alcohol) en twee antibiotische stoffen (neomycine en benzylpenicilline) bevat. De residudepletiegegevens m.b.t. methylprednisolon kunnen als volgt worden samengevat:

- Na toediening van 400 µg/kg lg gedurende vijf opeenvolgende dagen varieerden residuen in spierweefsel op de injectieplaats van minder dan de LOQ (10 µg/kg) tot 8 393 µg/kg op dag 7 na injectie en op dag 14 van minder dan de LOQ tot 90 µg/kg. Op de injectieplaats werd de MRL voor spierweefsel met een factor van meer dan 800 overschreden op dag 7 en nog steeds met een factor 9 op dag 14. Daarnaast werd de farmacologische ADI met een factor tot 262 overschreden op dag 7 en met een factor tot 2,8 op dag 14. Eénentwintig dagen na toediening lagen bij alle dieren de residuen op de injectieplaatsen onder de LOQ. Residuen in spier-, lever-, nier- en vetweefsel waren al onder de LOQ (10 µg/kg) op het eerste slachttijdstip (dag 7).

De residudepletiegegevens maken geen op statistische gegevens gebaseerde bepaling van een wachttijd mogelijk. Het eerste tijdstip waarop alle gegevens onder de MRL lagen, was echter dag 21. Zelfs als met formuleringsverschillen en verschillen tussen de chemische vormen van de werkzame stoffen (methylprednisolon als vrij alcohol versus methylprednisolonwaterstofsuccinaat) rekening wordt gehouden, wijzen deze gegevens er sterk op dat een wachttijd van zes dagen voor runderen (vlees en slachtafval) die met methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevattende producten zijn behandeld, onvoldoende is om de consumentenveiligheid te waarborgen.

Alle informatie bij elkaar genomen kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bevestigd dat de wachttijd van zes dagen voor runderen (vlees en slachtafval) voor het referentieproduct Solu-Medrol veilig is voor de consument. Deze conclusie geldt voor toediening van de producten via de intramusculaire route of de intraveneuze route.

### **3. Baten-risicobeoordeling**

#### **Inleiding**

Het doel van de verwijzingsprocedure was om alle beschikbare residudepletiegegevens te beoordelen en om wachttijden voor vlees en slachtafval afkomstig van behandelde runderen aan te bevelen.

#### **Beoordeling van de voordelen**

Diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten, worden gebruikt voor de behandeling van inflammatoire of allergische aandoeningen en ook voor de behandeling en preventie van shocktoestanden. Beoordeling van de werkzaamheid valt echter niet onder deze verwijzingsprocedure. Deze diergeneesmiddelen zijn ook goedgekeurd voor gebruik bij honden en katten, maar gezien de reikwijdte van de verwijzing werden deze doeldiersoorten niet beoordeeld tijdens deze procedure.

#### **Beoordeling van de risico's**

Er zijn geen residudepletiegegevens beschikbaar voor diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten. Vanwege het ontbreken van residudepletiegegevens kan niet worden verzekerd dat residuniveaus in alle eetbare weefsels zes dagen na de behandeling onder de MRL's liggen. Dit geldt voor toediening van de producten via de intramusculaire route evenals voor toediening via de intraveneuze route. Verder ondersteunen de gegevens uit het MRL-dossier over methylprednisolon de aanname dat de potentiële blootstelling van de consument aan residu op de

injectieplaats boven de farmacologische ADI zal liggen, wat wijst op een ernstig risico voor de veiligheid van de consument.

### **Risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen**

Aangezien geen residudepletiegegevens beschikbaar zijn voor diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten, is het CVMP niet in staat wachttijden aan te bevelen voor vlees en slachtafval afkomstig van behandelde runderen.

### **Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding**

Vanwege het ontbreken van residudepletiegegevens kan niet worden verzekerd dat residuniveaus in alle eetbare weefsels zes dagen na de behandeling onder de MRL's liggen. Dit geldt voor toediening van de producten via de intramusculaire route evenals voor toediening via de intraveneuze route. Verder ondersteunen de gegevens uit het MRL-dossier over methylprednisolon de aanname dat de potentiële blootstelling van de consument aan residu op de injectieplaats boven de farmacologische ADI zal liggen, wat wijst op een ernstig risico voor de veiligheid van de consument.

Derhalve is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten en die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor gebruik bij de doeldiersoort runderen, niet gunstig is vanwege het ontbreken van adequate residudepletiegegevens om een wachttijd van zes dagen voor runderen (vlees en slachtafval) te onderbouwen. Dientengevolge adviseert het Comité weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen voor de doeldiersoort runderen en wijziging van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen teneinde elke verwijzing naar de doeldiersoort runderen te verwijderen voor diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten.

## **Redenen voor weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen voor de doeldiersoort runderen en voor wijziging van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen teneinde elke verwijzing naar de doeldiersoort runderen te verwijderen**

Overwegende dat:

- het CVMP van oordeel was dat vanwege het ontbreken van residudepletiegegevens niet kan worden verzekerd dat residuniveaus in alle eetbare weefsels zes dagen na behandeling onder de MRL's liggen;
- het CVMP van oordeel was dat de gegevens uit het MRL-dossier voor methylprednisolon de aanname ondersteunen dat de potentiële blootstelling van de consument aan residu op de injectieplaats boven de farmacologische ADI zal liggen, wat op een ernstig risico voor de veiligheid van de consument wijst;
- het CVMP van oordeel was dat een wachttijd voor vlees en slachtafval afkomstig van behandelde runderen niet kan worden vastgesteld;

heeft het CVMP weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen voor de doeldiersoort runderen en wijziging van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen geadviseerd teneinde elke verwijzing naar de doeldiersoort runderen te verwijderen voor diergeneesmiddelen die methylprednisolonwaterstofsuccinaat bevatten en die worden vermeld in bijlage I.

## **Bijlage III**

### **Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter**

Alle verwijzingen naar de doeldiersoort runderen dienen te worden verwijderd uit de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter.