

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsformer, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurslag, administreringsvägar, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsväg
Frankrike	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Metylprednisolon- vätesuccinat	Frystorkat pulver och spädningsmedel till injektionsvätska, lösning	120 mg per bottle	Nötkreatur, katter, hundar	Intramuskulärt eller intravenöst
Frankrike	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Metylprednisolon- vätesuccinat	Frystorkat pulver och spädningsmedel till injektionsvätska, lösning	500 mg per bottle	Nötkreatur, katter, hundar	Intramuskulärt eller intravenöst
Tyskland ¹	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Metylprednisolon- vätesuccinat	Pulver och lösningssmedel	500 mg per bottle	Nötkreatur, katter, hundar	Intramuskulärt eller intravenöst

¹ Marketing authorisation not granted for target species cattle

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning för målarten nötkreatur och ändring av de befintliga godkännandena för försäljning för att avlägsna all hänvisning till målarten nötkreatur

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat för användning till målarten nötkreatur (se bilaga I)

1. Inledning

Metylprednisolon-vätesuccinat är en ester av den syntetiska glukokortikoiden metylprednisolon. Metylprednisolon, ett 6 α -metylderivat av prednisolon, är en syntetisk glukokortikoid som används inom veterinärmedicinen som fri alkohol och som olika estrar. Veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat används för behandling av inflammatoriska eller allergiska sjukdomar samt för behandling och förebyggande av chocktillstånd.

Efter en ansökan om godkännande för försäljning till Tysklands federala myndighet för konsumentskydd och livsmedelssäkerhet, i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, dvs. en generisk ansökan, för det veterinärmedicinska läkemedlet Solupred 125 mg (sökande: CP-Pharma), verkade det inte finnas några produktspecifika resthaltsdata till stöd för karenstider för kött och slaktbiprodukter på 6 dagar för referensprodukterna Solu-Medrol 120 mg och Solu-Medrol 500 mg som är godkända i Frankrike för användning till hundar, katter och nötkreatur (innehavare av godkännande för försäljning: Zoetis).

Efter att ha använt de tillgängliga uppgifterna i CVMP EPMAR för metylprednisolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL)², fann Tyskland att resthalter av metylprednisolon på injektionsställena kan leda till att metylprednisolon tas upp i mängder avsevärt över det acceptabla dagliga intaget (ADI). Även om hänsyn tas till sammansättningskillnader och skillnaderna mellan de kemiska formerna av de aktiva substanserna (metylprednisolon som fri alkohol jämfört med metylprednisolon-vätesuccinat), fann Tyskland att dessa data ger en stark indikation på att en karenstid på 6 dagar för nötkreatur (kött och slaktbiprodukter) som behandlats med produkter innehållande metylprednisolon-vätesuccinat eventuellt inte räcker för att garantera konsumentssäkerheten.

Den 2 maj 2016 inledde Tyskland därför ett förfarande i enlighet med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat i form av injektionsvätska, lösning, för användning intramuskulärt till nötkreatur. Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads gå igenom alla tillgängliga data om resthaltseliminering och rekommendera karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

2. Diskussion om tillgängliga data

Data om resthaltseliminering i kött och slaktbiprodukter från nötkreatur

Det finns inga produktspecifika data om resthaltseliminering eller någon annan information om resthalter i veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat.

Ingen information har påträffats i öppna databaser (t.ex. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) vad gäller farmakokinetiska data och resthaltsdata av metylprednisolon-vätesuccinat i ätbara vävnader och på injektionsstället hos nötkreatur.

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

Den enda studien av resthaltseliminering av metylprednisolon efter intramuskulär injektion hos nötkreatur citeras i CVMP EPMAR för metylprednisolon (EMA/MRL/798/01-FINAL). Det veterinärmedicinska läkemedel som har använts i resthaltselimineringstudien för att fastställa metylprednisolons högsta tillåtna restmängder (MRL) är en kombinationsprodukt innehållande metylprednisolon (som fri alkohol) och två substanser av antibiotika (neomycin och bensylpenicillin). Uppgifterna om resthaltseliminering för metylprednisolon kan sammanfattas som följer:

- Efter administrering av 400 µg/kg kroppsvikt under 5 dagar i sträck, varierade resthalterna på injektionsstället muskel från under bestämningsgränsen (LOQ) (10 µg/kg) till 8 393 µg/kg dag 7 efter injektionen och från under LOQ till 90 µg/kg under dag 14. MRL för muskel på injektionsstället överskreds över 800 gånger dag 7, och 9 gånger dag 14. Dessutom överskreds farmakologiskt acceptabelt dagligt intag (ADI) upp till 262 gånger dag 7 och upp till 2,8 gånger under dag 14. Tjugoen dagar efter administreringen låg resthalterna på injektionsställena under LOQ hos alla djur. Resthalterna i muskel, lever, njure och fettvävnad låg redan under LOQ (10 µg/kg) vid den tidigaste tidpunkten för slakt (dag 7).

Uppgifterna om resthaltseliminering medger ingen statistiskt baserad bestämning av karenstiden. Den första tidpunkt då alla data låg under MRL var dock dag 21. Även om hänsyn tas till sammansättningskillnader och skillnader mellan de kemiska formerna av de aktiva substanserna (metylprednisolon som fri alkohol jämfört med metylprednisolon-vätesuccinat), ger dessa data en stark indikation på att en karenstid på 6 dagar för nötkreatur (kött och slaktbiprodukter) som behandlats med produkter innehållande metylprednisolon-vätesuccinat är otillräckligt för att garantera konsumentens säkerhet.

Efter att all information beaktats kan de tillgängliga uppgifterna inte användas för att bekräfta att karenstiden på 6 dagar för nötkreatur (kött och slaktbiprodukter) för referensprodukt Solu-Medrol är säker för konsumenten. Denna slutsats gäller för administrering av produkterna via den intramuskulära eller den intravenösa administreringsvägen.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Syftet med hänskjutningsförfarandet var att beakta alla tillgängliga data om resthaltseliminering och rekommendera karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

Bedömning av nyttan

Veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat används för behandling av inflammatoriska eller allergiska sjukdomar samt för behandling och förebyggande av chocktillstånd. Effektbedömningen ligger dock inte inom ramen för detta hänskjutningsförfarande. Dessa veterinärmedicinska läkemedel är även godkända för användning till hundar och katter, men med tanke på denna hänskjutnings tillämpningsområde bedömdes inte dessa målarter under förfarandet.

Riskbedömning

Det finns inga data om resthaltseliminering för veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat. I brist på data om resthaltseliminering kan det inte garanteras att resthalterna ligger under MRL i alla ätbara vävnader 6 dagar efter behandlingen. Detta är relevant för administrering av produkterna både via den intramuskulära som den intravenösa administreringsvägen. Uppgifterna från MRL-filen om metylprednisolon stödjer vidare antagandet att den potentiella konsumentexponeringen från resthalter på injektionsstället kommer att ligga över det farmakologiskt acceptabla dagliga intaget, med allvarlig risk för konsumentens säkerhet.

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

Eftersom det saknas data om resthaltseliminering för veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat kan inte CVMP rekommendera karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

Bedömning av och slutsats gällande nytta-riskförhållandet

I brist på data om resthaltseliminering kan det inte garanteras att resthalterna ligger under MRL i alla ätbara vävnader 6 dagar efter behandlingen. Detta är relevant för administrering av produkterna både via den intramuskulära som den intravenösa administreringsvägen. Uppgifterna från MRL-filen om metylprednisolon stödjer vidare antagandet att den potentiella konsumentexponeringen från resthalter på injektionsstället kommer att ligga över det farmakologiskt acceptabla dagliga intaget, med allvarlig risk för konsumentens säkerhet.

Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat i form av injektionsvätska, lösning, för användning till målarten nötkreatur inte är gynnsamt i frånvaro av tillräckliga data om resthaltseliminering för att motivera en karenstid på 6 dagar för nötkreatur (kött och slaktbiprodukter). Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om godkännande för försäljning för målarten nötkreatur och ändring av de befintliga godkännandena för försäljning för att avlägsna all hänvisning till målarten nötkreatur för veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat.

Skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning för målarten nötkreatur och ändring av de befintliga godkännandena för försäljning för att avlägsna all hänvisning till målarten nötkreatur

Skälen är följande:

- CVMP fann att det i brist på data om resthaltseliminering inte kan garanteras att resthalterna ligger under MRL i alla ätbara vävnader 6 dagar efter behandlingen.
- CVMP fann att uppgifterna från MRL-filen om metylprednisolon stödjer antagandet att den potentiella konsumentexponeringen från resthalter på injektionsstället kommer att ligga över det farmakologiskt acceptabla dagliga intaget, med allvarlig risk för konsumentens säkerhet.
- CVMP fann att en karenstid inte kan fastställas för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

CVMP har rekommenderat avslag på ansökan om godkännande för försäljning för målarten nötkreatur och ändring av de befintliga godkännandena för försäljning för att avlägsna all hänvisning till målarten nötkreatur för veterinärmedicinska läkemedel innehållande metylprednisolon-vätesuccinat i enlighet med bilaga I.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumé, märkning och bipacksedel

Alla hänvisningar till målarten nötkreatur ska tas bort från produktresumén, märkningen och bipacksedeln.