

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREART,
INDGIVELSESVÆJ OG INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/ANSØGER**

Medlemsstat/Nummer på markedsføringstilladelse	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke/aktivt stof (INN)	Dyreart
Østrig (8-00694)	Chevita Tierarzneimittel Ges.m.b.H.	Asprimax 850 mg/g	Pulver til mikstur, opløsning	Natriumsalicylat	Svin
Nederlandene (REG NL 8913)	Dopharma Research B.V.	NA-SALICYLAAT, 100% pulver til opløsning, til oral indgift	Pulver til mikstur, opløsning	Natriumsalicylat	Kalve og svin
Nederlandene (REG NL 10411)	Dopharma Research B.V.	NA-SALICYLAAT, 80% WSP	Pulver til mikstur, opløsning	Natriumsalicylat	Kalve og svin
Den decentrale procedure, forudsat at der er indbragt en sag i henhold til artikel 33 (CD 17. april 2008)	Eurovet Animal Health B.V.	SOLACYL 100 % Pulver til mikstur, opløsning, til kalve og svin	Pulver til mikstur, opløsning		Kalve og svin

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Irland indbragte den 27. november 2007 en sag for EMEA i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer, vedrørende alle opløselige pulvere til kalve og svin, der indeholder natriumsalicylat.

Irland mente, at der var en potentiel alvorlig risiko for dyresundheden forbundet med at give tilladelse til et potentielt ineffektivt lægemiddel til masseanvendelse hos landmændene, særlig når der findes adskillige godkendte NSAID-præparater til anvendelse på de enkelte dyr. Irland mente, at anvendelse af et sådant lægemiddel til massemedicinering kunne sløre de kliniske tegn på en infektionssygdom under udvikling, som kunne sprede sig til andre dyr og dermed indebære en risiko for såvel dyresundheden som folkesundheden.

Proceduren for den indbragte sag blev indledt den 11. december 2007, og efter vedtagelse af en liste med spørgsmål blev uret sat i stå den 15. januar 2008. Da der var blevet fremsendt en besvarelse af spørgsmålene, blev uret startet igen den 14. marts 2008.

Formålet med vurderingen var at fastslå, om de markedsføringstilladelser og ansøgninger, der var omfattet af proceduren for den indbragte sag, skulle udstedes, opretholdes, suspenderes, ændres eller tilbagekaldes på grundlag af begrundelserne for indbringelsen. Da proceduren vedrører en række lægemidler, blev vurderingen begrænset til bestemte dele af tilladelserne, jf. artikel 35, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer.

Indehaverne af markedsføringstilladelsen og ansøgeren fremsendte en skriftlig redegørelse, og uret blev startet igen den 14. marts 2008. Uret blev igen stoppet den 14. maj 2008 og startet igen den 6. juni, da man havde modtaget svar på de udestående spørgsmål. Den mundtlige redegørelse blev fremsat den 15. juli 2008, og CVMP's udtalelse blev vedtaget den 16. juli 2008.

2. Drøftelse

2.1 Spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen

1. Indehaverne af markedsføringstilladelsen anmodes om at tilvejebringe følgende fra det indsendte dossier for hvert land i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS), hvor lægemidlet er tilladt:
 - a) resumé af dossieret (del I), herunder produktresumé, ekspertudtalelser og den fuldstændige sammensætning af lægemidlerne
 - b) del IV i ansøgningsdossieret, hvis det er relevant
 - c) en vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) vedrørende sundheden hos de dyr, lægemidlet er beregnet til samt eventuel manglende effektivitet. Centrale dokumenter, herunder produktresuméet, indsendes på engelsk.
2. Det er velkendt, at natriumsalicylat, der blev indgivet intravenøst til kalve forud for kastration ikke svækkede kortisolreaktionen¹. I lyset af dette resultat og de offentliggjorte data om natriumsalicylats farmakokinetik hos kalve og betydelige udsving i de individuelle koncentrationer hos svin efter behandling² skulle indehaverne af markedsføringstilladelsen bevise, at der opnås og opretholdes terapeutiske koncentrationer på grundlag af oral anvendelse af lægemidlet via indgivelse med drikkevandet, og fremsende alle foreliggende

¹ Coetzee et al, 2007, Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 30, 4, 305-319.

² Plasmakoncentrationer af natriumsalicylat hos smågrise efter oral indgift. Paterson AR et al, Journal of Swine Health and Production, 2007; 15(3):146-151.

data, som kan underbygge doseringen af natriumsalicylat, når det indgives oralt til kalve og svin, sammen med en indgående drøftelse af disse data.

3. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal indsende alle eksisterende data, der kan påvise effektiviteten af natriumsalicylat, når det gives til kalve og grise, sammen med en indgående drøftelse af disse data.
4. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal drøfte lægemidlets benefit/risk-forhold med særlig henvisning til:
 - fordelene ved at anvende natriumsalicylat som et oralt lægemiddel til masseindgivelse til kalve og svin, når individuel behandling med parenterale NSAID-præparater kan give en mere præcis behandling
 - behovet for analgesiske og antipyretiske virkninger i praksis, når man husker på, at anvendelse hos unge dyr, der lider af sygdomsbetinget stress, kan føre til en forstærkning af de uønskede virkninger, som salicylats toksicitet kan medføre.

2.2 Modtaget dokumentation

Asprimax 850 mg/g

Chevita Ges m.b.H. fremsendte alle de dele af dossieret, der blev anmodet om (del I og del IV) samt en dosisfastsættelsesundersøgelse, der ikke indgik i del IV i ansøgningsdossieret.

NA-Salicylaat, 100 %, pulver til opløsning, til oral indgift og NA-Salicylaat, 80 % WSP

Dopharma fremsendte alle de dele af dossieret, der blev anmodet om (del I, del IV og PSUR). Dopharma redegjorde ligeledes for produktets historie siden 1987, det år, hvor den første tilladelse blev givet i Nederlandene.

Solacyl 100 % Pulver til mikstur, opløsning, til kalve og svin

Eurovet henviste til det oprindelige produkt fra Dopharma, Na-salicylaat, 100 %, REG NL 8913. Da der er tale om et generisk produkt, blev kun del I og ikke del IV af dossieret fremsendt. Ingen PSUR blev fremsendt, da produktet endnu ikke er blevet markedsført.

Solacyl var omfattet af en procedure for indbragte sager i henhold til artikel 33 i forlængelse af indsendelsen af en decentral ansøgning. CVMP konkluderede, at Solacyl 100 % pulver til mikstur, opløsning, i det væsentlige svarede til referencelægemidlet NA-Salicylaat, 100 %. Følgelig gælder de samme konklusioner med hensyn til virkning og sikkerhed for begge lægemidler. Det anbefales, at Solacyl 100 % pulver til mikstur, opløsning, til kalve og svin efterkommer resultatet af proceduren for indbragte sager i henhold til artikel 35, stk. 2, for orale, opløselige pulvere, der indeholder natriumsalicylat. Kommissionens afgørelse om proceduren for indbragte sager i henhold til artikel 33 blev vedtaget den 17. april 2008.

3. Konklusion

CVMP har undersøgt begrundelserne for indbringelsen og de redegørelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen og ansøgeren har fremsendt, og konkluderer følgende:

- Terapeutiske koncentrationer opnås og opretholdes efter oral indgift af natriumsalicylat til kalve og grise. Den påkrævede dosering for kalve er dog 40 mg/kg legemsvægt.
- Effektiviteten af natriumsalicylat som understøttende behandling, når det gives til kalve og svin, blev påvist ved luftvejsinfektioner, og nytten af dette stof var tydelig i forbindelse med behandling af betændelsestilstande i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

- Det blev påvist, at produktets benefit/risk-forhold var positivt, men det skal fremgå af produktresuméet, at lægemidlet ikke bør anvendes til nyfødte eller meget unge kalve, der er mindre end 2 uger gamle og smågrise, der er mindre end 4 uger gamle.

Der er fremlagt begrundelse for følgende indikationer:

Asprimax 850 mg/g

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin: til at fremme genopretning af åndedrættet og nedbringe hoste ved luftvejsinfektioner i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

NA-Salicylaate, 100 %, pulver til opløsning, til oral indgift

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: understøttende behandling af feber ved akut respiratorisk sygdom i kombination med passende (f.eks. antiinfektios) behandling efter behov.

Svin: behandling af betændelse i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

NA-Salicylaate, 80 % WSP

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: understøttende behandling af feber ved akut respiratorisk sygdom, i kombination med passende (f.eks. antiinfektios) behandling efter behov.

Svin: behandling af betændelse i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

SOLACYL 100 % Pulver til mikstur, opløsning til kalve og svin

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: understøttende behandling af feber ved akut respiratorisk sygdom i kombination med passende (f.eks. antiinfektios) behandling efter behov.

Svin: behandling af betændelse i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

BILAG III
ÆNDRINGER I PRODUKTRESUMÉ

De relevante afsnit i produktresuméet ændres i henhold til følgende:

Asprimax 850 mg/g

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til smågrise under 4 uger.

NA-Salicylaat, 100 %, pulver til opløsning, til oral indgift

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: understøttende behandling af feber ved akut respiratorisk sygdom i kombination med passende (f.eks. antiinfektios) behandling efter behov.

Svin: behandling af betændelse i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

4.3 Kontraindikationer

Natriumsalicylat bør ikke anvendes til nyfødte eller meget unge kalve, der er mindre end 2 uger gamle. Bør ikke anvendes til smågrise under 4 uger.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Hos kalve ændres dosis til 40 mg/kg en gang dagligt.

NA-Salicylaat, 80 % WSP

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: understøttende behandling af feber ved akut respiratorisk sygdom i kombination med passende (f.eks. antiinfektios) behandling efter behov.

Svin: behandling af betændelse i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

4.3 Kontraindikationer

Natriumsalicylat bør ikke anvendes til nyfødte eller meget unge kalve, der er mindre end 2 uger gamle. Bør ikke anvendes til smågrise under 4 uger.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Hos kalve ændres dosis til 40 mg/kg en gang dagligt.

SOLACYL 100 % pulver til mikstur, opløsning, til kalve og svin

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: understøttende behandling af feber ved akut respiratorisk sygdom i kombination med passende (f.eks. antiinfektios) behandling efter behov.

Svin: behandling af betændelse i kombination med samtidig antibiotikabehandling.

4.3 Kontraindikationer

Natriumsalicylat bør ikke anvendes til nyfødte eller meget unge kalve, der er mindre end 2 uger gamle. Bør ikke anvendes til smågrise under 4 uger.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

For kalve ændres dosis til 40 mg/kg en gang dagligt.