

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a žadatelů / držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Francie	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Methylprednisolon-hydrogen-sukcinát	Lyofilizát a rozpouštědlo pro injekční roztok	120 mg per bottle	Skot, kočky, psi	Intramuskulární nebo intravenózní
Francie	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Methylprednisolon-hydrogen-sukcinát	Lyofilizát a rozpouštědlo pro injekční roztok	500 mg per bottle	Skot, kočky, psi	Intramuskulární nebo intravenózní
Německo ¹	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Methylprednisolon-hydrogen-sukcinát	Prášek a rozpouštědlo	500 mg per bottle	Skot, kočky, psi	Intramuskulární nebo intravenózní

¹ Marketing authorisation not granted for target species cattle.

Příloha II

Vědecké závěry a důvody pro zamítnutí udělení registrace pro skot jako cílový druh a pro změnu stávajících rozhodnutí o registraci s cílem odstranit jakýkoli odkaz na skot jako cílový druh

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících methylprednisolon-hydrogen-sukcinát pro podání u skotu jako cílového druhu (viz příloha I)

1. Úvod

Methylprednisolon-hydrogen-sukcinát je ester syntetického glukokortikoidu methylprednisolonu. Methylprednisolon, 6 α -methylderivát prednisolonu, je syntetický kortikosteroid, který se používá ve veterinární medicíně ve formě volného alkoholu a různých esterů. Veterinární léčivé přípravky obsahující methylprednisolon-hydrogen-sukcinát se používají k léčbě zánětlivých nebo alergických onemocnění a rovněž k léčbě a prevenci šokových stavů.

Na základě žádosti o registraci podané německému Spolkovému úřadu pro ochranu spotřebitelů a bezpečnost potravin podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. žádosti o registraci jakožto generického veterinárního léčivého přípravku, týkající se přípravku Solupred 125 mg (žadatel: CP-Pharma) se zdálo, že pro referenční léčivé přípravky Solu-Medrol 120 mg a Solu-Medrol 500 mg, které jsou registrovány ve Francii pro použití u psů, koček a skotu (držitel rozhodnutí o registraci: Zoetis), nejsou k dispozici žádné konkrétní údaje ohledně reziduí, které by podpořily 6denní ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti skotu.

Na základě údajů uvedených ve zprávě EPMAR výboru CVMP pro methylprednisolon (EMA/MRL/798/01-FINAL)² Německo usoudilo, že rezidua methylprednisolonu v místech vpichu injekce mohou vést ke vstřebání množství methylprednisolonu, které významně převyšuje přijatelný denní příjem (ADI). I po zohlednění rozdílů ve složení a rozdílů mezi chemickými formami léčivých látek (methylprednisolon ve formě volného alkoholu ve srovnání s methylprednisolon-hydrogen-sukcinátem) se Německo domnívalo, že tyto údaje jasně naznačují, že 6denní ochranná lhůta pro skot (maso a vnitřnosti) ošetřené přípravky obsahujícími methylprednisolon-hydrogen-sukcinát nemusí být dostatečná pro zajištění bezpečnosti spotřebitelů.

Proto Německo dne 2. května 2016 zahájilo postup podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro veterinární léčivé přípravky obsahující methylprednisolon-hydrogen-sukcinát ve formě injekčního roztoku určeného k intramuskulárnímu podání u skotu. Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné údaje o depleci reziduí a doporučil ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti ošetřeného skotu.

2. Diskuse o dostupných údajích

Údaje o depleci reziduí v mase a vnitřnostech skotu

Pro veterinární léčivé přípravky obsahující methylprednisolon-hydrogen-sukcinát nejsou k dispozici žádné specifické údaje o depleci reziduí ani žádné další informace týkající se reziduí.

Ani ve veřejných databázích (jako je PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) nebyly nalezeny žádné informace týkající se údajů o farmakokinetice a reziduích methylprednisolon-hydrogen-sukcinátu v požitelných tkáních a v místě vpichu injekce u skotu.

Jediná studie deplece reziduí methylprednisolonu po intramuskulární injekci u skotu je uvedena ve zprávě EPMAR výboru CVMP pro methylprednisolon (EMA/MRL/798/01-FINAL). Veterinární léčivý přípravek, který byl použit ve studii deplece reziduí pro stanovení maximálních limitů reziduí (MRL) pro

² 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.

methyprednisolon, je kombinovaný přípravek obsahující methyprednisolon (ve formě volného alkoholu) a dvě antibiotické látky (neomycin a benzylpenicilin). Údaje o depleci reziduí týkající se methyprednisolonu lze shrnout takto:

- Po podání dávky 400 µg/kg živé hmotnosti po dobu 5 po sobě jdoucích dnů se rezidua ve svalu v místě vpichu injekce pohybovala 7. den po injekci v rozmezí pod hladinou meze kvantifikace (10 µg/kg) po 8 393 µg/kg a 14. den v rozmezí hodnot pod hladinou meze kvantifikace po 90 µg/kg. V místě vpichu injekce byl MRL pro svaly 7. den překročen více než 800násobně a 14. den ještě 9násobně. Navíc farmakologický ADI byl 7. den překročen až 262násobně a 14. den až 2,8násobně. Dvacet jedna dnů po podání byla rezidua v místě vpichu injekce u všech zvířat pod hladinou meze kvantifikace. Rezidua ve svazech, játrech, ledvinách a tuku byla již v době nejdříve možné porážky (7. dne) pod hodnotou meze kvantifikace (10 µg/kg).

Údaje o depleci reziduí neumožňují statistické stanovení ochranné lhůty. Pod hladinu MRL však všechny hodnoty klesly poprvé až 21. den. I po zohlednění rozdílů ve složení a rozdílů mezi chemickými formami léčivých látek (methyprednisolon ve formě volného alkoholu ve srovnání s methyprednisolon-hydrogen-sukcinátem) tyto údaje jasně naznačují, že 6denní ochranná lhůta pro skot (maso a vnitřnosti) ošetřené přípravky obsahujícími methyprednisolon-hydrogen-sukcinát není dostatečná pro zajištění bezpečnosti spotřebitelů.

S přihlédnutím k veškerým informacím nelze na základě dostupných údajů potvrdit, že 6denní ochranná lhůta pro skot (maso a vnitřnosti) pro referenční léčivý přípravek Solu-Medrol je pro spotřebitele bezpečná. Tento závěr se týká intramuskulárního nebo intravenózního podávání přípravků.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Cílem postupu přezkoumání bylo zvážit všechny dostupné údaje o depleci reziduí a doporučit ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti ošetřené skotu.

Vyhodnocení přínosů

Veterinární léčivé přípravky obsahující methyprednisolon-hydrogen-sukcinát se používají k léčbě zánětlivých nebo alergických onemocnění a rovněž k léčbě a prevenci šokových stavů. Posouzení účinnosti je však nad rámec rozsahu tohoto postupu přezkoumání. Tyto veterinární léčivé přípravky jsou schváleny také k použití u psů a koček, avšak s ohledem na rozsah postupu přezkoumání nebyly tyto cílové druhy během tohoto postupu hodnoceny.

Vyhodnocení rizik

Pro veterinární léčivé přípravky obsahující methyprednisolon-hydrogen-sukcinát nejsou k dispozici žádné údaje o depleci reziduí. Nejsou-li k dispozici údaje o depleci reziduí, nelze zajistit, že hladiny reziduí budou ve všech požitelných tkáních 6 dní po léčbě nižší než maximální limity reziduí. To se týká intramuskulárního i intravenózního podání přípravků. Dále údaje o MRL týkající se methyprednisolonu podporují předpoklad, že potenciální expozice spotřebitelů reziduí v místě vpichu injekce bude přesahovat farmakologický ADI, z čehož vyplývá závažné riziko pro bezpečnost spotřebitelů.

Opatření k řízení nebo zmírňování rizik

Vzhledem k tomu, že pro veterinární léčivé přípravky obsahující methyprednisolon-hydrogen-sukcinát nejsou k dispozici žádné údaje o depleci reziduí, není výbor CVMP schopen doporučit ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti ošetřené skotu.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Nejsou-li k dispozici údaje o depleci reziduí, nelze zajistit, že hladiny reziduí budou ve všech požitelných tkáních 6 dní po léčbě nižší než maximální limity reziduí. To se týká intramuskulárního i intravenózního podání přípravků. Dále údaje o MRL týkající se methylprednisolonu podporují předpoklad, že potenciální expozice spotřebitelů reziduím v místě vpichu injekce bude přesahovat farmakologický ADI, z čehož vyplývá závažné riziko pro bezpečnost spotřebitelů.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik pro veterinární léčivé přípravky obsahující methylprednisolon-hydrogen-sukcinát ve formě injekčního roztoku pro použití u skotu jako cílového druhu je nepříznivý vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici dostatečné údaje o depleci reziduí zdůvodňující 6denní ochrannou lhůtu pro skot (maso a vnitřnosti). V důsledku toho výbor doporučuje zamítnout udělení registrace pro skot jako cílový druh a doporučuje změnu stávajících registrací s cílem odstranit jakýkoli odkaz na skot jako cílový druh u veterinárních léčivých přípravků obsahujících methylprednisolon-hydrogen-sukcinát.

Důvody pro zamítnutí udělení registrace pro skot jako cílový druh a pro změnu stávajících rozhodnutí o registraci s cílem odstranit jakýkoli odkaz na skot jako cílový druh

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP usoudil, že nejsou-li k dispozici údaje o depleci reziduí, nelze zajistit, že hladiny reziduí budou ve všech požitelných tkáních 6 dní po léčbě nižší než maximální limity reziduí,
- výbor CVMP usoudil, že údaje o MRL týkající se methylprednisolonu podporují předpoklad, že potenciální expozice spotřebitelů reziduím v místě vpichu injekce bude přesahovat farmakologický ADI, z čehož vyplývá závažné riziko pro bezpečnost spotřebitelů,
- výbor CVMP usoudil, že ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti ošetřeného skotu nelze stanovit,

výbor CVMP doporučil zamítnout udělení registrace pro skot jako cílový druh a doporučil změnu stávajících registrací s cílem odstranit jakýkoli odkaz na skot jako cílový druh u veterinárních léčivých přípravků obsahujících methylprednisolon-hydrogen-sukcinát uvedených v příloze I.

Příloha III

Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Ze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace by měly být odstraněny veškeré odkazy na skot jako cílový druh.