

## **Παράρτημα Ι**

**Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, τις οδούς χορήγησης και τους αιτούντες/κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη**

<b>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</b>	<b>Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</b>	<b>Όνομασία</b>	<b>Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Περιεκτικότητα</b>	<b>Ζωικό είδος</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>
Γαλλία	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη	Λυοφιλοποιημένο υλικό και αραιωτικό μέσο για ενέσιμο διάλυμα	120 mg per bottle	Βοοειδή, γάτες, σκύλοι	Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια
Γαλλία	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη	Λυοφιλοποιημένο υλικό και αραιωτικό μέσο για ενέσιμο διάλυμα	500 mg per bottle	Βοοειδή, γάτες, σκύλοι	Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια
Γερμανία <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη	Κόνις και διαλύτης	500 mg per bottle	Βοοειδή, γάτες, σκύλοι	Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια

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

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα βοοειδή ως είδος-στόχος και για την τροποποίηση των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας προκειμένου να αφαιρεθεί οποιαδήποτε αναφορά στα βοοειδή ως είδος-στόχος**

# Γενική σύνοψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη για χρήση σε βοοειδή ως είδος-στόχος (βλ. Παράρτημα Ι)

## 1. Εισαγωγή

Η όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη είναι ένας εστέρας του συνθετικού γλυκοκορτικοειδούς μεθυλπρεδνιζολόνη. Η μεθυλπρεδνιζολόνη, ένα 6α-μεθυλικό παράγωγο της πρεδνιζολόνης, είναι ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται στην κτηνιατρική ως ελεύθερη αλκοόλη, καθώς και με τη μορφή διάφορων εστέρων. Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ή αλλεργικών παθήσεων, καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση και την πρόληψη καταστάσεων καταπληξίας.

Σε συνέχεια μιας αίτησης προς το ομοσπονδιακό γραφείο προστασίας του καταναλωτή και ασφάλειας τροφίμων της Γερμανίας για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, δηλαδή, μιας αίτησης για γενόσημο προϊόν, για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Solupred 125 mg (αιτών: CP-Pharma), προέκυψε ότι δεν ήταν διαθέσιμα ειδικά για το προϊόν δεδομένα επί των καταλοίπων προς υποστήριξη των χρόνων αναμονής των 6 ημερών για κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών για τα προϊόντα αναφοράς Solu-Medrol 120 mg και Solu-Medrol 500 mg τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στη Γαλλία για χρήση σε σκύλους, γάτες και βοοειδή (κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Zoetis).

Με τη χρήση των διαθέσιμων δεδομένων από την ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης ανώτατου ορίου καταλοίπων (EPMAR) της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) για τη μεθυλπρεδνιζολόνη (EMA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup>, η Γερμανία έκρινε ότι κατάλοιπα της μεθυλπρεδνιζολόνης στα σημεία της ένεσης θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην πρόσληψη ποσοτήτων μεθυλπρεδνιζολόνης σημαντικά υψηλότερων από την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI). Ακόμη και εάν ληφθούν υπόψη τυχόν διαφορές μεταξύ σκευασμάτων και τυχόν διαφορές μεταξύ των χημικών μορφών των δραστικών ουσιών (μεθυλπρεδνιζολόνη ως ελεύθερη αλκοόλη έναντι όξινης ηλεκτρικής μεθυλπρεδνιζολόνης), η Γερμανία έκρινε ότι τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν με έμφαση ότι ένα χρονικό διάστημα αναμονής 6 ημερών για βοοειδή (κρέας και εδώδιμοι ιστοί) που έλαβαν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη μπορεί να μην είναι επαρκές για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών.

Ως εκ τούτου, στις 2 Μαΐου 2016, η Γερμανία κίνησε διαδικασία, σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/EK, για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για ενδομυϊκή χρήση σε βοοειδή. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων και να συστήσει χρόνους αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή.

<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)

## 2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

### **Δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων σε κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών**

Δεν διατίθενται ούτε ειδικά για το προϊόν δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων ούτε οποιοσδήποτε άλλες πληροφορίες σε ό,τι αφορά τα κατάλοιπα κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη.

Καμία πληροφορία δεν βρέθηκε σε ανοικτές βάσεις δεδομένων (π.χ. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) αναφορικά με τη φαρμακοκινητική και τα δεδομένα καταλοίπων της όξινης ηλεκτρικής μεθυλπρεδνιζολόνης σε βρώσιμους ιστούς και στο σημείο της ένεσης σε βοοειδή.

Η μοναδική μελέτη μείωσης καταλοίπων για τη μεθυλπρεδνιζολόνη μετά από ενδομυϊκή ένεση σε βοοειδή παρατίθεται στην ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης ανώτατου ορίου καταλοίπων (EPMAR) της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) για τη μεθυλπρεδνιζολόνη (EMEA/MRL/798/01-FINAL). Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μείωσης καταλοίπων για τη θέσπιση των ανώτατων ορίων καταλοίπων (AOK) για τη μεθυλπρεδνιζολόνη ήταν ένα προϊόν συνδυασμού που περιείχε μεθυλπρεδνιζολόνη (ως ελεύθερη αλκοόλη) και δύο αντιβιοτικές ουσίες (νεομυκίνη και βενζυλοπενικιλίνη). Τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων που αφορούν τη μεθυλπρεδνιζολόνη συνοψίζονται ως εξής:

- Μετά τη χορήγηση ποσότητας 400 μg/kg σωματικού βάρους επί 5 διαδοχικές ημέρες, τα κατάλοιπα στους μύες στο σημείο της ένεσης κυμαίνονταν από χαμηλότερα του ορίου ποσοτικοποίησης (LOQ) (10 μg/kg) έως τα 8393 μg/kg κατά την ημέρα 7 μετά την ένεση, και κατά την ημέρα 14 από χαμηλότερα του LOQ έως τα 90 μg/kg. Στο σημείο της ένεσης, κατά την ημέρα 7 παρατηρήθηκαν τιμές που ήταν τουλάχιστον 800 φορές υψηλότερες του AOK για τον μυ, και οι οποίες εξακολουθούσαν να είναι 9 φορές υψηλότερες κατά την ημέρα 14. Επιπλέον, κατά την ημέρα 7 παρατηρήθηκαν τιμές που ήταν έως και 262 φορές υψηλότερες της φαρμακολογικής ADI και έως και 2,8 φορές υψηλότερες κατά την ημέρα 14. Είκοσι μία ημέρες μετά τη χορήγηση, τα κατάλοιπα στα σημεία της ένεσης ήταν χαμηλότερα του LOQ σε όλα τα ζώα. Τα κατάλοιπα στους μύες, το ήπαρ, τους νεφρούς και τον λιπώδη ιστό ήταν ήδη χαμηλότερα του LOQ (10 μg/kg) κατά τον πρωιμότερο χρόνο σφαγής (ημέρα 7).

Τα δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων δεν καθιστούν εφικτό έναν προσδιορισμό του χρόνου αναμονής που να βασίζεται σε στατιστικά στοιχεία. Ωστόσο, το πρώτο χρονικό σημείο κατά το οποίο όλα τα δεδομένα ήταν χαμηλότερα του AOK ήταν η ημέρα 21. Ακόμη και εάν ληφθούν υπόψη τυχόν διαφορές μεταξύ σκευασμάτων και τυχόν διαφορές μεταξύ των χημικών μορφών των δραστικών ουσιών (μεθυλπρεδνιζολόνη ως ελεύθερη αλκοόλη έναντι όξινης ηλεκτρικής μεθυλπρεδνιζολόνης), τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν με έμφαση ότι ένας χρόνος αναμονής 6 ημερών για βοοειδή (κρέας και εδώδιμοι ιστοί) που έλαβαν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών.

Συνυπολογίζοντας όλες αυτές τις πληροφορίες, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα ότι ο χρόνος αναμονής των 6 ημερών για τα βοοειδή (κρέας και εδώδιμοι ιστοί) για το προϊόν αναφοράς Solu-Medrol είναι ασφαλής για τους καταναλωτές. Το συμπέρασμα αυτό ισχύει για τη χορήγηση των προϊόντων μέσω της ενδομυϊκής ή της ενδοφλέβιας οδού.

### **3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου**

#### **Εισαγωγή**

Ο σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν να εξεταστούν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων και να συστηθούν χρόνοι αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έλαβαν θεραπεία.

#### **Αξιολόγηση οφέλους**

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ή αλλεργικών παθήσεων, καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση και την πρόληψη καταστάσεων καταπληξίας. Ωστόσο, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας δεν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Αυτά τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι επίσης εγκεκριμένα για χρήση σε σκύλους και γάτες, αλλά λαμβάνοντας υπόψη το πεδίο εφαρμογής της παραπομπής, τα εν λόγω είδη-στόχοι δεν αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας.

#### **Αξιολόγηση κινδύνου**

Δεν διατίθενται δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη. Απουσία δεδομένων επί της μείωσης των καταλοίπων δεν μπορεί να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα των καταλοίπων είναι χαμηλότερα των AOK σε όλους τους βρώσιμους ιστούς στις 6 ημέρες μετά τη θεραπεία. Αυτό ισχύει τόσο για τη χορήγηση των προϊόντων μέσω της ενδομυϊκής οδού όσο και για τη χορήγηση μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Επιπλέον, τα δεδομένα από το αρχείο των AOK για τη μεθυλπρεδνιζολόνη υποστηρίζουν την παραδοχή ότι η δυνητική έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης θα υπερβαίνει τη φαρμακολογική ADI, γεγονός που υποδηλώνει σοβαρό κίνδυνο για την ασφάλεια των καταναλωτών.

#### **Μέτρα διαχείρισης ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου**

Καθώς δεν διατίθενται δεδομένα επί της μείωσης των καταλοίπων για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη, η CVMP δεν είναι σε θέση να συστήσει χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έχουν λάβει θεραπεία.

#### **Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου**

Απουσία δεδομένων επί της μείωσης των καταλοίπων δεν μπορεί να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα των καταλοίπων είναι χαμηλότερα των AOK σε όλους τους βρώσιμους ιστούς στις 6 ημέρες μετά τη θεραπεία. Αυτό ισχύει τόσο για τη χορήγηση των προϊόντων μέσω της ενδομυϊκής οδού όσο και για τη χορήγηση μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Επιπλέον, τα δεδομένα από το αρχείο των AOK για τη μεθυλπρεδνιζολόνη υποστηρίζουν την παραδοχή ότι η δυνητική έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης θα υπερβαίνει τη φαρμακολογική ADI, γεγονός που υποδηλώνει σοβαρό κίνδυνο για την ασφάλεια των καταναλωτών.

Ως εκ τούτου, η Επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χρήση σε βοοειδή ως είδος-στόχος δεν είναι ευνοϊκή, απουσία επαρκών δεδομένων επί της μείωσης των καταλοίπων ούτως ώστε να αιτιολογείται χρόνος αναμονής 6 ημερών για τα βοοειδή (κρέας και εδώδιμοι ιστοί). Κατά συνέπεια, η Επιτροπή εισηγείται την απόρριψη χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα βοοειδή ως είδος-στόχος και την τροποποίηση των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας προκειμένου να αφαιρεθεί οποιαδήποτε αναφορά στα βοοειδή ως είδος-στόχος για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη.

## **Λόγοι για την απόρριψη χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα βοοειδή ως είδος-στόχος και για την τροποποίηση των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας προκειμένου να αφαιρεθεί οποιαδήποτε αναφορά στα βοοειδή ως είδος-στόχος**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- η CVMP έκρινε ότι απουσία δεδομένων επί της μείωσης των καταλοίπων δεν μπορεί να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα των καταλοίπων είναι χαμηλότερα των ΑΟΚ σε όλους τους βρώσιμους ιστούς στις 6 ημέρες μετά τη θεραπεία,
- η CVMP έκρινε ότι τα δεδομένα από το αρχείο των ΑΟΚ για τη μεθυλπρεδνιζολόνη υποστηρίζουν την παραδοχή ότι η δυνητική έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης θα υπερβαίνει τη φαρμακολογική ADI, γεγονός που υποδηλώνει σοβαρό κίνδυνο για την ασφάλεια των καταναλωτών,
- η CVMP έκρινε ότι δεν μπορεί να οριστεί χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έλαβαν θεραπεία,

η CVMP εισηγήθηκε την απόρριψη χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα βοοειδή ως είδος-στόχος και την τροποποίηση των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας προκειμένου να αφαιρεθεί οποιαδήποτε αναφορά στα βοοειδή ως είδος-στόχος για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη ηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη, όπως παρατίθενται στο Παράρτημα Ι.

## **Παράρτημα ΙΙΙ**

### **Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Όλες οι αναφορές σε βοοειδή ως είδος-στόχος θα πρέπει να διαγραφούν από την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.