

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Wodorobursztynian metyloprednizolonu	Liofilizat i rozcieńczalnik do roztworu do wstrzykiwań	120 mg per bottle	Bydło, koty, psy	Domięśniowo lub dożylnie
Francja	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Wodorobursztynian metyloprednizolonu	Liofilizat i rozcieńczalnik do roztworu do wstrzykiwań	500 mg per bottle	Bydło, koty, psy	Domięśniowo lub dożylnie
Niemcy ¹	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Wodorobursztynian metyloprednizolonu	Proszek i rozpuszczalnik	500 mg per bottle	Bydło, koty, psy	Domięśniowo lub dożylnie

¹ Marketing authorisation not granted for target species cattle

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla docelowego gatunku bydła oraz do zmiany istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w celu usunięcia wszelkich odniesień do docelowego gatunku bydła

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu przeznaczonych do stosowania u docelowego gatunku bydła (zob. aneks I)

1. Wprowadzenie

Wodorobursztynian metyloprednizolonu jest estrem syntetycznego glikokortykoidu metyloprednizolonu. Metyloprednizolon, 6 α -metylowa pochodna prednizolonu, jest syntetycznym kortykosteroidem, stosowanym w weterynarii w postaci wolnego alkoholu i różnych estrów. Produkty lecznicze weterynaryjne zawierające wodorobursztynian metyloprednizolonu są wykorzystywane do leczenia chorób tła zapalnego lub alergicznego, a także do leczenia stanów wstrząsu i zapobiegania im.

Po złożeniu do niemieckiego Urzędu Federalnego ds. Ochrony Konsumentów i Bezpieczeństwa Żywności wniosku o dopuszczenie do obrotu na mocy art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, tzn. wniosku odtwórczego, dla produktu leczniczego weterynaryjnego Solupred 125 mg (wnioskodawca: CP-Pharma), okazało się, że nie są dostępne szczegółowe dane na temat pozostałości produktu potwierdzające 6-dniowy okres karencji dla tkanek jadalnych bydła dla produktów referencyjnych Solu-Medrol 120 mg i Solu-Medrol 500 mg, dopuszczonych do obrotu we Francji do stosowania u psów, kotów i bydła (podmiot odpowiedzialny: Zoetis).

Korzystając z danych dostępnych w raporcie EPMAR opracowanym przez CVMP dla metyloprednizolonu (EMEA/MRL/798/01-FINAL)², Niemcy uznały, że pozostałości metyloprednizolonu w miejscach wstrzyknięcia mogą spowodować przyjęcie metyloprednizolonu w ilościach znacznie przekraczających wartość dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI). Niemcy uznały, że nawet po uwzględnieniu różnic w składzie produktów oraz różnic między postaciami chemicznymi substancji czynnych (metyloprednizolon w postaci wolnego alkoholu lub w postaci wodorobursztynianu) dane te zdecydowanie wskazują, że 6-dniowy okres karencji dla bydła (tkanek jadalnych) leczonego produktami zawierającymi wodorobursztynian metyloprednizolonu może nie być wystarczający dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Dlatego w dniu 2 maja 2016 r. Niemcy wszczęły procedurę na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu w postaci roztworów do wstrzykiwań domięśniowych przeznaczonych do podawania u bydła. Do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) zwrócono się o dokonanie przeglądu wszystkich danych dotyczących zanikania pozostałości i wydanie zaleceń dotyczących okresu karencji dla tkanek jadalnych pochodzących od leczonego bydła.

2. Omówienie dostępnych danych

Dane dotyczące zanikania pozostałości w tkankach jadalnych

Nie są dostępne specyficzne dla produktu dane na temat zanikania pozostałości ani żadne inne informacje dotyczące pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu.

W otwartych bazach danych (np. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) nie znaleziono żadnych informacji na temat farmakokinetyki wodorobursztynianu metyloprednizolonu ani danych dotyczących jego pozostałości w tkankach jadalnych i w miejscu wstrzyknięcia u bydła.

Jedynie badanie dotyczące zanikania pozostałości dla metyloprednizolonu po wstrzyknięciu domięśniowym u bydła jest cytowane w raporcie EPMAR opracowanym przez CVMP dla

metyloprednizolonu (EMEA/MRL/798/01-FINAL). Produkt leczniczy weterynaryjny wykorzystywany w badaniu zanikania pozostałości w celu ustalenia maksymalnych limitów pozostałości (MRL) dla metyloprednizolonu jest produktem złożonym zawierającym metyloprednizolon (w postaci wolnego alkoholu) i dwa antybiotyki (neomycynę i benzylopenicylinę). Dane dotyczące zanikania pozostałości dotyczące metyloprednizolonu można podsumować następująco:

- Po podawaniu dawki 400 µg/kg m.c. przez 5 kolejnych dni pozostałości w mięśniach w miejscu wstrzyknięcia wynosiły od wartości poniżej LOQ (10 µg/kg) do 8393 µg/kg w 7. dniu po wstrzyknięciu i od wartości poniżej LOQ do 90 µg/kg w 14. dniu po wstrzyknięciu. W miejscu wstrzyknięcia MRL dla mięśni został przekroczony ponad 800 razy w 7. dniu i jeszcze 9 razy w 14. dniu. Ponadto wartość farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI) została przekroczona nawet 262 razy w 7. dniu i nawet 2,8 raza w 14. dniu. Dwadzieścia jeden dni po podaniu pozostałości w miejscu wstrzyknięcia u wszystkich zwierząt były poniżej wartości LOQ. Pozostałości w mięśniach, wątrobie, nerkach i tłuszczu znajdowały się poniżej wartości LOQ (10 µg/kg) już w najwcześniejszym czasie uboju (7. dzień).

Dane dotyczące zanikania pozostałości nie umożliwiają wyznaczenia okresu karencji za pomocą metody statystycznej. Pierwszym punktem czasowym, w którym wszystkie dane były poniżej wartości MRL, był jednak dzień 21. Nawet po uwzględnieniu różnic w składzie produktów oraz różnic między postaciami chemicznymi substancji czynnych (metyloprednizolon w postaci wolnego alkoholu lub w postaci wodorobursztynianu) dane te zdecydowanie wskazują, że 6-dniowy okres karencji dla bydła (tkanek jadalnych) leczonego produktami zawierającymi wodorobursztynian metyloprednizolonu jest niewystarczający dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Na podstawie wszystkich dostępnych informacji nie można potwierdzić, że 6-dniowy okres karencji dla bydła (tkanek jadalnych) dla produktu referencyjnego Solu-Medrol jest bezpieczny dla konsumenta. Niniejszy wniosek dotyczy podawania produktów drogą domięśniową lub dożylną.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Celem procedury arbitrażowej było dokonanie przeglądu wszystkich danych dotyczących zanikania pozostałości i wydanie zaleceń dotyczących okresu karencji dla tkanek jadalnych pochodzących od leczonego bydła.

Ocena korzyści

Produkty lecznicze weterynaryjne zawierające wodorobursztynian metyloprednizolonu są wykorzystywane do leczenia chorób tła zapalnego lub alergicznego, a także do leczenia stanów wstrząsu i zapobiegania im. Niniejsza procedura arbitrażowa nie obejmuje jednak oceny skuteczności. Te produkty lecznicze weterynaryjne są również dopuszczone do stosowania u psów i kotów, ale biorąc pod uwagę zakres procedury arbitrażowej, nie oceniano w jej trakcie tych gatunków docelowych.

Ocena ryzyka

Nie są dostępne dane na temat zanikania pozostałości dla produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu. Wobec braku danych dotyczących zanikania pozostałości nie można zagwarantować, że 6 dni po podaniu leku poziom pozostałości we wszystkich jadalnych tkankach będzie niższy od wartości MRL. Stwierdzenie to dotyczy podawania produktów drogą domięśniową oraz dożylną. Ponadto dane z dokumentacji dołączonej do wniosku o wyznaczenie MRL dotyczącego metyloprednizolonu potwierdzają przypuszczenie, że potencjalne narażenie konsumentów na pozostałości z miejsca wstrzyknięcia będzie wyższe od wartości farmakologicznego

dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI), co świadczy o poważnym zagrożeniu bezpieczeństwa konsumentów.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Z uwagi na brak dostępnych danych na temat zanikania pozostałości dla produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu CVMP nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących okresów karencji dla tkanek jadalnych pochodzących od leczonego bydła.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Wobec braku danych dotyczących zanikania pozostałości nie można zagwarantować, że 6 dni po podaniu leku poziom pozostałości we wszystkich jadalnych tkankach będzie niższy od wartości MRL. Stwierdzenie to dotyczy podawania produktów drogą domięśniową oraz dożylną. Ponadto dane z dokumentacji dołączonej do wniosku o wyznaczenie MRL dotyczącego metyloprednizolonu potwierdzają przypuszczenie, że potencjalne narażenie konsumentów na pozostałości z miejsca wstrzyknięcia będzie wyższe od wartości farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI), co świadczy o poważnym zagrożeniu bezpieczeństwa konsumentów.

Komitet uznaje zatem, że w związku z brakiem odpowiednich danych na temat zanikania pozostałości, uzasadniających 6-dniowy okres karencji dla bydła (tkanek jadalnych), stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczony do stosowania u docelowego gatunku bydła nie jest korzystny. Komitet zaleca więc odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla docelowego gatunku bydła oraz zmianę istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w celu usunięcia wszelkich odniesień do docelowego gatunku bydła dla produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu.

Podstawy do odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla docelowego gatunku bydła oraz do zmiany istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w celu usunięcia wszelkich odniesień do docelowego gatunku bydła

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że wobec braku danych dotyczących zanikania pozostałości nie można zagwarantować, że 6 dni po podaniu leku poziom pozostałości we wszystkich jadalnych tkankach będzie niższy od wartości MRL;
- CVMP uznał, że dane z dokumentacji dołączonej do wniosku o wyznaczenie MRL dotyczącego metyloprednizolonu potwierdzają przypuszczenie, że potencjalne narażenie konsumentów na pozostałości z miejsca wstrzyknięcia będzie wyższe od wartości farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI), co świadczy o poważnym zagrożeniu bezpieczeństwa konsumentów;
- CVMP uznał, że niemożliwe jest ustalenie okresu karencji dla tkanek jadalnych pochodzących od leczonego bydła;

CVMP zalecił odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla docelowego gatunku bydła oraz zmianę istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w celu usunięcia wszelkich odniesień do docelowego gatunku bydła dla produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorobursztynian metyloprednizolonu przedstawionych w aneksie I.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej produktu leczniczego weterynaryjnego

Z charakterystyki produktu leczniczego weterynaryjnego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej należy usunąć wszelkie odniesienia do docelowego gatunku bydła.