

## **Annexe I**

**Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et demandeur/titulaire des autorisations de mise sur le marché dans les États membres**

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
France	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Hydrogénosuccinate de méthylprednisolone	Lyophilisat et diluant pour solution injectable	120 mg per bottle	Bovins, chats, chiens	Intramusculaire ou intraveineuse
France	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Hydrogénosuccinate de méthylprednisolone	Lyophilisat et diluant pour solution injectable	500 mg per bottle	Bovins, chats, chiens	Intramusculaire ou intraveineuse
Allemagne <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Hydrogénosuccinate de méthylprednisolone	Poudre et solvant	500 mg per bottle	Bovins, porcs, chiens	Intramusculaire ou intraveineuse

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

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs du refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour l'espèce cible bovins et de la modification de l'autorisation de mise sur le marché existante afin d'éliminer toute référence à l'espèce cible bovins**

# Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone à administrer à l'espèce cible bovins (voir annexe I)

## 1. Introduction

L'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone est un ester de la méthylprednisolone, un glucocorticoïde de synthèse. La méthylprednisolone, un dérivé méthylé en 6α de la prednisolone, est un corticostéroïde de synthèse utilisé dans la médecine vétérinaire sous forme d'alcool libre et de différents esters. Les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone sont utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires et allergiques, ainsi que dans le traitement et la prévention des états de choc.

À la suite d'une demande d'autorisation de mise sur le marché déposée auprès de l'Office fédéral allemand pour la protection des consommateurs et la sécurité alimentaire au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir une demande générique, pour le médicament vétérinaire Solupred 125 mg (demandeur: CP-Pharma), il est apparu qu'aucune donnée sur les résidus spécifique au produit n'était disponible pour corroborer les temps d'attente de 6 jours pour la viande et les abats bovins pour les médicaments de référence Solu-Medrol 120 mg et Solu-Medrol 500 mg, qui sont autorisés en France pour une utilisation chez les chiens, les chats et les bovins (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Zoetis).

En utilisant les données disponibles dans l'EPMAR du CVMP relatif à la méthylprednisolone (EMA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup>, l'Allemagne a considéré que les résidus de méthylprednisolone aux sites d'injection pouvaient entraîner une prise de méthylprednisolone significativement supérieure à la dose journalière acceptable (DJA). Même en tenant compte des différences de formule et des différences entre les formes chimiques des principes actifs (méthylprednisolone sous forme d'alcool libre et hydrogénosuccinate de méthylprednisolone), l'Allemagne a considéré que ces données indiquaient clairement qu'un temps d'attente de 6 jours pour les bovins (viande et abats) traités par des médicaments contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone pourrait ne pas être suffisant pour garantir la sécurité du consommateur.

Par conséquent, le 2 mai 2016, l'Allemagne a initié une procédure au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone présentés sous forme de solutions injectables à administrer par voie intramusculaire aux bovins. Il a été demandé au comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) d'évaluer toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour la viande et les abats des bovins traités.

## 2. Examen des données disponibles

### ***Données sur la déplétion des résidus dans la viande et les abats bovins***

Il n'existe pas de données spécifiques au produit sur la déplétion des résidus ni d'informations concernant les résidus de médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone.

---

<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)

Il n'existe pas d'informations dans les bases de données ouvertes (par exemple PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) concernant les données pharmacocinétiques et les données sur les résidus d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans les tissus comestibles et au site d'injection des bovins.

L'unique étude sur la déplétion des résidus de méthylprednisolone après injection par voie intramusculaire chez les bovins est citée dans l'EPMAR du CVMP relatif au méthylprednisolone (EMA/MRL/798/01-FINAL). Le médicament vétérinaire utilisé dans l'étude sur la déplétion des résidus pour l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) du méthylprednisolone est une association contenant du méthylprednisolone (sous forme d'alcool libre) et deux substances antibiotiques (néomycine et benzylpénicilline). Les données sur la déplétion des résidus concernant la méthylprednisolone peuvent être résumées comme suit:

- après l'administration de 400 µg/kg de poids corporel pendant 5 jours consécutifs, les résidus dans le muscle où était injecté le produit allaient d'en deçà de la limite de quantification (10 µg/kg) à 8 393 µg/kg au jour 7 après l'injection, et d'en deçà de la limite de quantification à 90 µg/kg au jour 14. Au site d'injection, la LMR pour le muscle a été dépassée plus de 800 fois au jour 7 et encore 9 fois au jour 14. En outre, la dose journalière acceptable sur le plan pharmacologique a été dépassée jusqu'à 262 fois au jour 7 et jusqu'à 2,8 fois au jour 14. Vingt et un jours après l'administration, les résidus aux sites d'injection se situaient en deçà de la limite de quantification chez tous les animaux. Les résidus dans le muscle, le foie, les reins et la graisse étaient déjà en deçà de la limite de quantification (10 µg/kg) au premier point d'abattage (jour 7).

Les données sur la déplétion des résidus ne permettent pas de déterminer un temps d'attente sur une base statistique. Toutefois, toutes les données se situaient en deçà de la LMR après 21 jours. Même en tenant compte des différences de formule et des différences entre les formes chimiques des principes actifs (méthylprednisolone sous forme d'alcool libre et hydrogénosuccinate de méthylprednisolone), ces données indiquaient clairement qu'un temps d'attente de 6 jours pour les bovins (viande et abats) traités par des médicaments contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone est insuffisant pour assurer la sécurité du consommateur.

En tenant compte de toutes les informations, on ne peut confirmer à partir des données disponibles que le temps d'attente de 6 jours pour les bovins (viande et abats), pour le médicament de référence Solu-Medrol, est sûr pour le consommateur. Cette conclusion s'applique à l'administration des médicaments par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse.

### **3. Évaluation du rapport bénéfice/risque**

#### **Introduction**

L'objectif de cette procédure de saisine était d'examiner toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour la viande et les abats des bovins traités.

#### **Évaluation des bénéfices**

Les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone sont utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires et allergiques ainsi que dans le traitement et la prévention des états de choc. Cependant, l'évaluation de l'efficacité n'entre pas dans le champ d'application de cette procédure de saisine. L'utilisation de ces médicaments vétérinaires est également autorisée chez les chiens et les chats, mais, au vu du champ d'application de la saisine, ces espèces cibles n'ont pas été évaluées dans le cadre de cette procédure.

## **Évaluation des risques**

Il n'existe pas de données sur la déplétion des résidus pour les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone. En l'absence de données sur la déplétion des résidus, il ne peut être garanti que les niveaux de résidus se situent en deçà des LMR dans tous les tissus comestibles 6 jours après le traitement. Cette remarque s'applique à l'administration des médicaments par voie intramusculaire ainsi que par voie intraveineuse. En outre, les données issues du fichier sur les LMR relatif à la méthylprednisolone corroborent l'hypothèse selon laquelle l'exposition potentielle du consommateur aux résidus du site d'injection se situe au-delà de la dose journalière acceptable sur le plan pharmacologique, ce qui indique un risque grave pour la sécurité du consommateur.

## **Mesures de gestion ou d'atténuation des risques**

Étant donné qu'aucune donnée sur la déplétion des résidus n'est disponible pour les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone, le CVMP n'est pas en mesure de recommander des temps d'attente pour la viande et les abats des bovins traités.

## **Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque**

En l'absence de données sur la déplétion des résidus, il ne peut être garanti que les niveaux de résidus se situent en deçà des LMR dans tous les tissus comestibles 6 jours après le traitement. Cette remarque s'applique à l'administration des médicaments par voie intramusculaire ainsi que par voie intraveineuse. En outre, les données issues du fichier sur les LMR relatif à la méthylprednisolone corroborent l'hypothèse selon laquelle l'exposition potentielle du consommateur aux résidus du site d'injection se situe au-delà de la dose journalière acceptable sur le plan pharmacologique, ce qui indique un risque grave pour la sécurité du consommateur.

Par conséquent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone présentés sous forme de solutions injectables à administrer à l'espèce cible bovins n'est pas favorable en l'absence de données adéquates sur la déplétion des résidus pouvant justifier un temps d'attente de 6 jours pour les bovins (viande et abats). Par conséquent, le comité recommande le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour l'espèce cible bovins et la modification de l'autorisation de mise sur le marché existante afin d'éliminer toute référence à l'espèce cible bovins pour les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone.

## **Motifs du refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour l'espèce cible bovins et de la modification de l'autorisation de mise sur le marché existante afin d'éliminer toute référence à l'espèce cible bovins**

Considérant ce que suit:

- en l'absence de données sur la déplétion des résidus, le CVMP a estimé qu'il ne pouvait être garanti que les niveaux de résidus se situent en deçà des LMR dans tous les tissus comestibles 6 jours après le traitement;
- le CVMP a estimé que les données issues du fichier sur les LMR relatif à la méthylprednisolone corroborent l'hypothèse selon laquelle l'exposition potentielle du consommateur aux résidus du site d'injection se situe au-delà de la dose journalière acceptable sur le plan pharmacologique, ce qui indique un risque grave pour la sécurité du consommateur;
- le CVMP a estimé qu'un temps d'attente pour la viande et les abats issus de bovins traités ne pouvait être déterminé;

le CVMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour l'espèce cible bovins et la modification des autorisations de mise sur le marché existantes afin d'éliminer toute référence à l'espèce cible bovins pour les médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone, tels que présentés à l'annexe I.

## **Annexe III**

### **Modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

Toute référence à l'espèce cible bovins doit être supprimée du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.