

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione e del richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Metilprednisolone idrogeno succinato	Liofilizzato e diluente per soluzione iniettabile	120 mg per bottle	Bovini, gatti, cani	Intramuscolare o endovenoso
Francia	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Metilprednisolone idrogeno succinato	Liofilizzato e diluente per soluzione iniettabile	500 mg per bottle	Bovini, gatti, cani	Intramuscolare o endovenoso
Germania ¹	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Metilprednisolone idrogeno succinato	Polvere e solvente	500 mg per bottle	Bovini, gatti, cani	Intramuscolare o endovenoso

¹ Marketing authorisation not granted for target species cattle

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la specie bersaglio dei bovini e della variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti al fine di rimuovere i riferimenti alla specie bersaglio dei bovini

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato per l'uso nella specie bersaglio dei bovini (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Il metilprednisolone idrogeno succinato è un estere del metilprednisolone glucocorticoide sintetico. Il metilprednisolone, un derivato 6 α -metile del prednisolone, è un corticosteroide sintetico utilizzato in medicina veterinaria come alcol libero e come vari esteri. Medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato vengono utilizzati per il trattamento di affezioni infiammatorie o allergiche, nonché per il trattamento e la prevenzione di condizioni di shock.

A seguito di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presso l'Ufficio federale per la tutela dei consumatori e la sicurezza alimentare (BVL) della Germania, ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ovvero, un'applicazione generica, per il medicinale veterinario Solupred 125 mg (richiedente: CP-Pharma), sembrava non fossero disponibili dati sui residui specifici del prodotto a supporto dei tempi di attesa per carne e visceri di bovini pari a 6 giorni per i prodotti di riferimento Solu-Medrol 120 mg e Solu-Medrol 500 mg, autorizzati in Francia per l'uso in cani, gatti e bovini (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Zoetis).

Utilizzando i dati disponibili nel CVMP EPMAR per metilprednisolone (EMEA/MRL/798/01-FINAL)², la Germania ha ritenuto che i residui di metilprednisolone nei siti di iniezione possano portare all'assunzione di quantità di metilprednisolone significativamente superiori alla dose giornaliera ammissibile (DGA). Sebbene siano tenute in considerazione differenze di formulazione e differenze tra le forme chimiche dei principi attivi (metilprednisolone come alcol libero rispetto a metilprednisolone idrogeno succinato), la Germania ha ritenuto che questi dati indichino fortemente che un tempo di attesa di 6 giorni per i bovini (carne e visceri) trattati con prodotti contenenti metilprednisolone idrogeno succinato potrebbe non essere sufficiente a garantire la sicurezza dei consumatori.

Pertanto, il 2 maggio 2016 la Germania ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato presentati sotto forma di soluzioni iniettabili per uso intramuscolare nei bovini. Al comitato per i medicinali veterinari (CVMP) è stato chiesto di riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui e di raccomandare tempi di attesa per carne e visceri derivati da bovini trattati.

2. Discussione dei dati disponibili

Dati sulla deplezione dei residui nella carne e nei visceri di bovini

Non sono disponibili dati sulla deplezione dei residui specifici per il prodotto o altre informazioni riguardanti residui di medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato.

Non è stata reperita alcuna informazione nelle banche dati aperte (ad esempio PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) relativa a dati farmacocinetici e sui residui di metilprednisolone idrogeno succinato in tessuti commestibili e al sito di iniezione dei bovini.

L'unico studio sulla deplezione dei residui per metilprednisolone dopo iniezione intramuscolare nei bovini è citato nel CVMP EPMAR per metilprednisolone (EMEA/MRL/798/01-FINAL). Il medicinale

² CVMP EPMAR for methylprednisolone (EMEA/MRL/798/01-FINAL) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015081.pdf

veterinario che è stato usato nello studio sulla deplezione dei residui per la definizione dei limiti massimi di residui (MRL) per metilprednisolone è un prodotto di combinazione contenente metilprednisolone (come alcol libero) e due sostanze antibiotiche (neomicina e benzilpenicillina). I dati sulla deplezione dei residui relativi a metilprednisolone possono essere riassunti come segue:

- dopo la somministrazione di 400 µg/kg di peso corporeo per 5 giorni consecutivi, i residui nel muscolo del sito di iniezione variavano da un valore inferiore a LOQ (10 µg/kg) a 8 393 µg/kg al giorno 7 dopo l'iniezione e al giorno 14 da un valore inferiore a LOQ a 90 µg/kg. Al sito di iniezione, l'MRL per il muscolo è stato superato più di 800 volte al giorno 7 e 9 volte al giorno 14. Inoltre, la DGA farmacologica è stata superata fino a 262 volte al giorno 7 e fino a 2,8 volte al giorno 14. Ventuno giorni dopo la somministrazione, i residui al sito di iniezione erano inferiori al LOQ in tutti gli animali. I residui in muscolo, fegato, rene e grasso erano già inferiori al LOQ (10 µg/kg) al momento della prima macellazione (giorno 7).

I dati sulla deplezione dei residui non consentono una determinazione su base statistica di un tempo di attesa. Tuttavia, il primo punto temporale in cui tutti i dati erano inferiori all'MRL è stato il giorno 21. Sebbene siano tenute in considerazione differenze di formulazione e differenze tra le forme chimiche dei principi attivi (metilprednisolone come alcol libero rispetto a metilprednisolone idrogeno succinato), questi dati indicano fortemente che un tempo di attesa di 6 giorni per i bovini (carne e visceri) trattati con prodotti contenenti metilprednisolone idrogeno succinato non è sufficiente a garantire la sicurezza dei consumatori.

Tenendo conto di tutte le informazioni, non è possibile confermare dai dati disponibili che il periodo di attesa di 6 giorni per i bovini (carne e visceri) per il prodotto di riferimento Solu-Medrol sia sicuro per il consumatore. Questa conclusione si applica alla somministrazione dei prodotti per via intramuscolare o endovenosa.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

Lo scopo della procedura di deferimento è stato quello di considerare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui e raccomandare tempi di attesa per carne e visceri derivati da bovini trattati.

Valutazione dei benefici

Medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato vengono utilizzati per il trattamento di affezioni infiammatorie o allergiche, nonché per il trattamento e la prevenzione di condizioni di shock. Tuttavia, la valutazione dell'efficacia non rientra nell'ambito della presente procedura di deferimento. Questi medicinali veterinari sono autorizzati anche per l'uso in cani e gatti ma, considerando l'ambito di applicazione del deferimento, dette specie bersaglio non sono state valutate durante questa procedura.

Valutazione dei rischi

Non sono disponibili dati sulla deplezione dei residui per medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato. In assenza dei dati sulla deplezione dei residui, non è possibile garantire che i livelli dei residui siano inferiori agli MRL in tutti i tessuti commestibili a 6 giorni post-trattamento. Ciò è rilevante per la somministrazione dei prodotti per via intramuscolare e per via endovenosa. Inoltre, i dati dal file dell'MRL sul metilprednisolone supportano l'ipotesi che l'esposizione potenziale dei consumatori al residuo del sito di iniezione sarà superiore alla DGA farmacologica, indicando così un serio rischio per la sicurezza dei consumatori.

Misure di gestione o attenuazione dei rischi

Poiché non sono disponibili dati sulla deplezione dei residui per i medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato, il CVMP non è in grado di raccomandare tempi di attesa per carne e visceri derivati da bovini trattati.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

In assenza dei dati sulla deplezione dei residui, non è possibile garantire che i livelli dei residui siano inferiori agli MRL in tutti i tessuti commestibili a 6 giorni post-trattamento. Ciò è rilevante per la somministrazione dei prodotti per via intramuscolare e per via endovenosa. Inoltre, i dati dal file dell'MRL sul metilprednisolone supportano l'ipotesi che l'esposizione potenziale dei consumatori al residuo del sito di iniezione sarà superiore alla DGA farmacologica, indicando così un serio rischio per la sicurezza dei consumatori.

Pertanto, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato presentati sotto forma di soluzioni iniettabili per l'uso nella specie bersaglio dei bovini non sia favorevole in assenza di dati adeguati sulla deplezione dei residui che giustificano un periodo di attesa di 6 giorni per i bovini (carne e visceri). Di conseguenza, il comitato raccomanda il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la specie bersaglio dei bovini e la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti al fine di eliminare ogni riferimento alla specie bersaglio dei bovini per i medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato.

Motivi del rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la specie bersaglio dei bovini e della variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti al fine di rimuovere i riferimenti alla specie bersaglio dei bovini

Considerando quanto segue:

- il CVMP ha ritenuto che, in assenza di dati sulla deplezione dei residui, non sia possibile garantire che i livelli dei residui siano inferiori agli MRL in tutti i tessuti commestibili a 6 giorni post-trattamento;
- il CVMP ha ritenuto che i dati dal file dell'MRL sul metilprednisolone supportino l'ipotesi secondo la quale l'esposizione potenziale dei consumatori al residuo del sito di iniezione sarà superiore alla DGA farmacologica, indicando così un serio rischio per la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha ritenuto che non sia possibile determinare un tempo di attesa per carne e visceri derivati da bovini trattati;

il CVMP ha raccomandato il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la specie bersaglio dei bovini e la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti al fine di eliminare ogni riferimento alla specie bersaglio dei bovini per i medicinali veterinari contenenti metilprednisolone idrogeno succinato, come indicato nell'Allegato I.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Tutti i riferimenti alla specie bersaglio dei bovini devono essere eliminati dal riassunto delle caratteristiche del prodotto, dall'etichettatura e dal foglio illustrativo.