

Anexa I

**Lista cu denumirile, forma farmaceutică, concentrațiile
medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de
administrare, solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere
pe piață din statele membre**

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Franța	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Metilprednisolon hidrogen succinat	Liofilizat și diluant pentru soluție injectabilă	120 mg per bottle	Bovine, pisici, câini	Intramusculară sau intravenoasă
Franța	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Metilprednisolon hidrogen succinat	Liofilizat și diluant pentru soluție injectabilă	500 mg per bottle	Bovine, pisici, câini	Intramusculară sau intravenoasă
Germania ¹	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Metilprednisolon hidrogen succinat	Pulbere și solvent	500 mg per bottle	Bovine, pisici, câini	Intramusculară sau intravenoasă

¹ Marketing authorisation not granted for target species cattle

Anexa II

Concluzii științifice și motivele refuzului acordării autorizației de punere pe piață pentru speciile țintă bovine și pentru modificarea autorizațiilor de punere pe piață existente pentru a elimina orice referință la speciile țintă bovine

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat pentru administrarea la speciile țintă bovine (vezi Anexa I)

1. Introducere

Metilprednisolon hidrogen succinat este un ester al metilprednisolonului glucocorticoid sintetic. Metilprednisolon, un derivat 6 α -metil al prednisolonului, este un corticosteroid sintetic utilizat în medicina veterinară ca alcool liber și alți esteri. Medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat sunt utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii sau alergice și pentru tratamentul și prevenirea reacțiilor de șoc.

În urma depunerii unei cereri de autorizație de punere pe piață la Biroul Federal pentru Protecția Consumatorului și Siguranța Alimentară din Germania, în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare a unui medicament generic, pentru medicamentul de uz veterinar Solupred 125 mg (solicitant: CP-Pharma), s-a constatat că nu sunt disponibile date specifice produsului privind reziduurile care să susțină perioadele de așteptare de 6 zile pentru carnea și organele de bovine în cazul produselor de referință Solu-Medrol 120 mg și Solu-Medrol 500 mg, care sunt autorizate în Franța pentru administrarea la câini, pisici și bovine (deținătorul autorizației de punere de piață: Zoetis).

Pe baza datelor disponibile în CVMP EPMAR pentru metilprednisolon (EMA/MRL/798/01-FINAL)², Germania a considerat că reziduurile de metilprednisolon la locurile injectării pot cauza absorbția unor cantități de metilprednisolon semnificativ mai mari decât doza zilnică admisă (DZA). Chiar dacă sunt luate în calcul diferențele între formulări și diferențele între formele chimice ale substanțelor active (metilprednisolon ca alcool liber versus metilprednisolon hidrogen succinat), Germania a considerat că aceste date indică în mod clar că perioada de așteptare de 6 zile pentru bovine (carne și organe) tratate cu produse care conțin metilprednisolon hidrogen succinat ar putea să fie insuficientă pentru a asigura siguranța consumatorului.

Prin urmare, la 2 mai 2016, Germania a inițiat o procedură în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat prezentat sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la bovine. A fost solicitat Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Veterinar (CVMP) în vederea revizuirii tuturor datelor disponibile privind depleția reziduurilor și a recomandării perioadelor de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovinele tratate.

2. Discutarea datelor disponibile

Date privind depleția reziduurilor la carnea și organele provenite de la bovine

Nu sunt disponibile date specifice produsului privind depleția reziduurilor sau alte informații privind reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat.

Nu au fost identificate informații în bazele de date deschise (de ex. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) referitoare la date farmacocinetice sau date privind reziduurile pentru metilprednisolon hidrogen succinat în țesuturile comestibile ale bovinelor și la locul injectării.

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

Singurul studiu privind depleția reziduurilor pentru metilprednisolon după injectarea intramusculară la bovine este menționat în CVMP EPMAR pentru metilprednisolon (EMA/MRL/798/01-FINAL). Medicamentul de uz veterinar care a fost utilizat în studiul privind depleția reziduurilor pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri (LMR) pentru metilprednisolon este un produs combinat care conține metilprednisolon (ca alcool liber) și două substanțe antibiotice (neomicină și benzilpenicilină). Datele privind depleția reziduurilor în cazul metilprednisolonului pot fi rezumate astfel:

- După administrarea a 400 µg/kg de greutate corporală timp de 5 zile consecutive, reziduurile din mușchiul de la locul injectării au variat de la sub limita de cuantificare (10 µg/kg) până la 8 393 µg/kg în ziua 7 după injectare, iar în ziua 14 de la sub limita de cuantificare până la 90 µg/kg. La locul injectării, LMR în mușchi a fost depășită de mai mult de 800 de ori în ziua 7 și de 9 ori în ziua 14. În plus, DZA farmacologic a fost depășită de până la 262 de ori în ziua 7 și de 2,8 ori în ziua 14. După douăzeci și unu de zile de la administrare, reziduurile la locul injectării erau sub limita de cuantificare la toate animalele. Reziduurile din mușchi, ficat, rinichi și țesuturi adipoase erau deja sub limita de cuantificare (10 µg/kg) la primul interval de sacrificare (ziua 7).

Datele privind depleția reziduurilor nu permit stabilirea perioadei de așteptare pe baze statistice. Cu toate acestea, primul moment în care toate datele au fost sub LMR a fost ziua 21. Chiar dacă sunt luate în calcul diferențele între formulări și diferențele între formele chimice ale substanțelor active (metilprednisolon ca alcool liber versus metilprednisolon hidrogen succinat), aceste date indică în mod clar că o perioadă de așteptare de 6 zile pentru bovinele (carne și organe) tratate cu produse care conțin metilprednisolon hidrogen succinat nu este suficientă pentru a asigura siguranța consumatorului.

Pe baza tuturor acestor informații, din datele disponibile nu se poate confirma că perioada de așteptare de 6 zile pentru bovine (carne și organe) pentru produsul de referință Solu-Medrol prezintă siguranță pentru consumator. Această concluzie se aplică pentru administrarea produselor pe cale intramusculară sau pe cale intravenoasă.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Introducere

Scopul procedurii de sesizare a fost analizarea tuturor datelor disponibile privind depleția reziduurilor și recomandarea perioadelor de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat sunt utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii sau alergice și pentru tratamentul și prevenirea reacțiilor de șoc. Cu toate acestea, evaluarea eficacității nu se încadrează în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare. Aceste medicamente de uz veterinar sunt autorizate și pentru administrarea la câini și pisici, dar, având în vedere obiectul sesizării, aceste specii țintă nu au fost evaluate în timpul acestei proceduri.

Evaluarea riscurilor

Nu sunt disponibile date privind depleția reziduurilor pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat. În absența datelor privind depleția reziduurilor, nu se poate confirma că aceste niveluri reziduale sunt sub LMR în toate țesuturile comestibile la 6 zile după tratament. Acest lucru este relevant pentru administrarea produselor pe cale intramusculară și pentru administrarea lor pe cale intravenoasă. În plus, datele din fișa LMR pentru metilprednisolon susțin ipoteza că expunerea potențială a consumatorului la reziduurile de la locul injectării va depăși DZA farmacologic, indicând un risc grav pentru siguranța consumatorului.

Măsurile de gestionare sau de reducere a riscurilor

Deoarece nu sunt disponibile date privind depleția reziduurilor pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat, CVMP nu este în măsură să recomande perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovine tratate.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

În absența datelor privind depleția reziduurilor, nu se poate confirma că aceste niveluri reziduale sunt sub LMR în toate țesuturile comestibile la 6 zile după tratament. Acest lucru este relevant pentru administrarea produselor pe cale intramusculară și pentru administrarea lor pe cale intravenoasă. În plus, datele din fișa LMR pentru metilprednisolon susțin ipoteza că expunerea potențială a consumatorului la reziduurile de la locul injectării va depăși DZA farmacologic, indicând un risc grav pentru siguranța consumatorului.

Prin urmare, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat sub formă de soluție injectabilă pentru administrarea la speciile țintă bovine nu este favorabil, în absența unor date adecvate privind depleția reziduurilor care să justifice o perioadă de așteptare de 6 zile pentru bovine (carne și organe). În consecință, comitetul recomandă refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru speciile țintă bovine și modificarea autorizațiilor de punere pe piață existente pentru a elimina orice referință la speciile țintă bovine pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat.

Motivele refuzului acordării autorizației de punere pe piață pentru speciile țintă bovine și pentru modificarea autorizațiilor de punere pe piață existente pentru a elimina orice referință la speciile țintă bovine

Întrucât

- CVMP a considerat că în absența datelor privind depleția reziduurilor, nu se poate confirma că aceste niveluri reziduale sunt sub LMR în toate țesuturile comestibile la 6 zile după tratament;
- CVMP a considerat că datele din fișa LMR pentru metilprednisolon susțin ipoteza că expunerea potențială a consumatorului la reziduurile de la locul injectării va depăși DZA farmacologic, indicând un risc grav pentru siguranța consumatorului;
- CVMP a considerat că nu poate fi stabilită o perioadă de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovine tratate;

CVMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru speciile țintă bovine și modificarea autorizațiilor de punere pe piață existente pentru a elimina orice referință la speciile țintă bovine pentru medicamentele de uz veterinar care conțin metilprednisolon hidrogen succinat așa cum este menționat în Anexa I.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Toate referințele la speciile țintă bovine trebuie șterse din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetă și prospect.