

## **Prilog I.**

**Popis nazivâ, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene, podnositelja zahtjeva/nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama**

<b>Država članica EU-a/EGP-a</b>	<b>Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet</b>	<b>Naziv</b>	<b>Međunarodno nezaštićeno ime</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Jačina</b>	<b>Vrsta životinje</b>	<b>Put primjene</b>
Francuska	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Metilprednizolon vodik sukcinat	Liofilizat i otapalo za otopinu za injekciju	120 mg per bottle	Goveda, mačke, psi	Intramuskularna ili intravenska primjena
Francuska	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Metilprednizolon vodik sukcinat	Liofilizat i otapalo za otopinu za injekciju	500 mg per bottle	Goveda, mačke, psi	Intramuskularna ili intravenska primjena
Njemačka <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Metilprednizolon vodik sukcinat	Prašak i otapalo	500 mg per bottle	Goveda, mačke, psi	Intramuskularna ili intravenska primjena

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

## Prilog II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za goveda kao ciljanu vrstu i za izmjenu postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet kako bi se uklonila sva upućivanja na goveda kao ciljanu vrstu**

# Sažetak znanstvene procjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat za primjenu u goveda kao ciljane vrste (vidjeti Prilog I.)

## 1. Uvod

Metilprednizolon vodik sukcinat je ester sintetičkog glukokortikoidnog metilprednizolona. Metilprednizolon, 6 $\alpha$ -metil derivat prednizolona, sintetički je kortikosteroid koji se koristi u veterinarskim lijekovima kao slobodni alkohol i različiti esteri. Veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat koriste se za liječenje upalnih ili alergijskih stanja, kao i za liječenje te prevenciju stanja šoka.

Nakon podnošenja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet Saveznom uredu za zaštitu potrošača i sigurnost hrane u Njemačkoj u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. generičkog zahtjeva za veterinarsko-medicinski proizvod Solupred 125 mg (podnositelj zahtjeva: CP-Pharma), činilo se da nisu dostupni podaci o reziduima proizvoda koji bi potkrijepili karenciju goveđeg mesa i iznutrica tijekom 6 dana za referentne proizvode Solu-Medrol 120 mg i Solu-Medrol 500 mg koji su odobreni u Francuskoj za primjenu u pasa, mačaka i goveda (nositelj odobrenja za stavljanje u promet: Zoetis).

Uzimajući u obzir podatke dostupne u EPMAR-u Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) za metilprednizolon (EMA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup>, Njemačka je zaključila da rezidui metilprednizolona na mjestima injektiranja mogu dovesti do značajno većeg unosa metilprednizolona od preporučenog dnevnog unosa. Čak i ako se u obzir uzmu razlike u formulaciji i u kemijskom obliku djelatnih tvari (metilprednizolon kao slobodni alkohol u odnosu na metilprednizolon vodik sukcinat), Njemačka je zaključila da ti podaci ukazuju na to da karencija u razdoblju od 6 dana za goveda (meso i iznutrice) koja su liječena proizvodima koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat možda neće biti dovoljna za osiguravanje sigurnosti potrošača.

Stoga je Njemačka 2. svibnja 2016. pokrenula postupak na temelju članka 35. Direktive 2001/82/EZ za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju metilprednizolon u obliku otopine za injekciju za intramuskularnu primjenu u goveda. Od Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) zatraženo je da ocijeni sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporuči karencije za meso i iznutrice liječenih goveda.

## 2. Rasprava o dostupnim podacima

### **Podaci o izlučivanju rezidua u mesu i iznutricama goveda**

Nisu dostupni podaci o izlučivanju rezidua za ovaj proizvod kao ni drugi podaci o izlučivanju rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat.

U otvorenim bazama podataka (npr. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) nema podataka o farmakokinetičkim svojstvima i reziduima metilprednizolona vodika sukcinata u jestivim tkivima i na mjestu injektiranja goveda.

Jedino ispitivanje metilprednizolona u pogledu izlučivanja rezidua nakon intramuskularnog injektiranja goveda navodi se u EPMAR-u za metilprednizolon CVMP-a (EMA/MRL/798/01-FINAL). Veterinarsko-medicinski proizvod koji se koristio u ispitivanju izlučivanja rezidua radi određivanja najveće dopuštene

<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)

količine rezidua (MRL) za metilprednizolon je kombinirani proizvod koji sadrži metilprednizolon (kao slobodni alkohol) i dvije antibiotske tvari (neomicin i benzilpenicilin). Podaci o izlučivanju rezidua za metilprednizolon mogu se sažeti na sljedeći način:

- Nakon primjene količine od 400 µg/kg tjelesne težine tijekom 5 uzastopnih dana, vrijednost rezidua na mjestu injektiranja u mišić bila je u rasponu od vrijednosti ispod granice kvantifikacije (LOQ) (10 µg/kg) do 8393 µg/kg 7. dana nakon injektiranja, a 14. dana nakon injektiranja bila je u rasponu od vrijednosti ispod granice kvantifikacije (LOQ) do 90 µg/kg. Na mjestu injektiranja najveća dopuštena količina rezidua u mišiću bila je 7. dana premašena za više od 800 puta te 9 puta 14. dana. Nadalje, farmakološki ADI premašen je za 262 puta 7. dana, a 14. dana za 2,8 puta. Dvadeset i jedan dan nakon primjene vrijednost rezidua na mjestima injektiranja bila je manja od granice kvantifikacije (LOQ) u svih životinja. Vrijednost rezidua u mišićima, jetri, bubrezima i masti već je bila ispod granice kvantifikacije (LOQ) (10 µg/kg) u najranije vrijeme klanja (7. dan).

Podaci o izlučivanju rezidua ne omogućuju statistički utemeljeno određivanje karenције. Međutim, prva vremenska točka u kojoj su sve vrijednosti rezidua bile niže od najveće dopuštene količine rezidua bio je 21. dan. Čak i ako se u obzir uzmu razlike u formulaciji i u kemijskom obliku djelatnih tvari (metilprednizolon kao slobodni alkohol u odnosu na metilprednizolon vodik sukcinat), ti podaci jasno ukazuju na to da karenција u razdoblju od 6 dana za goveda (meso i iznutrice) liječena proizvodima koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat možda neće biti dovoljna za osiguravanje sigurnosti potrošača.

Kada se razmotre svi dostupni podaci, ne može se potvrditi da je karenција od 6 dana za goveda (meso i iznutrice) za referentni proizvod Solu-Medrol sigurna za potrošača. Zaključak se odnosi na intramuskularni i intravenski put primjene proizvoda.

### **3. Procjena omjera koristi i rizika**

#### **Uvod**

Cilj arbitražnog postupka jest razmotriti sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporučiti razdoblja karencije za meso i iznutrice liječenih goveda.

#### **Procjena koristi**

Veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat koriste se za liječenje upalnih ili alergijskih stanja, kao i za liječenje te prevenciju stanja šoka. Međutim, ocjena djelotvornosti ne ulazi u područje primjene ovog arbitražnog postupka. Ti veterinarsko-medicinski proizvodi odobreni su za primjenu u pasa i mačaka, ali uzimajući u obzir područje primjene arbitražnog postupka, te se ciljane vrste nisu ocjenjivale u ovom postupku.

#### **Procjena rizika**

Nisu dostupni podaci o izlučivanju rezidua za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat. Budući da podaci o izlučivanju rezidua ne postoje, ne može se jamčiti da su razine rezidua niže od najveće dopuštene količine rezidua u svim jestivim tkivima 6. dana nakon liječenja. To se odnosi na primjenu proizvoda intramuskularnim putem, kao i na primjenu intravenskim putem. Štoviše, podaci iz datoteke s najvećim dopuštenim količinama rezidua za metilprednizolon podržavaju pretpostavku da će moguća izloženost potrošača reziduima na mjestu injektiranja biti veća od farmakološkog ADI-ja, što ukazuje na ozbiljan rizik za zdravlje potrošača.

## **Mjere za upravljanje rizikom ili smanjivanje rizika**

Budući da ne postoje podaci o izlučivanju rezidua za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat, CVMP ne može preporučiti karencije za meso i iznutrice liječenih goveda.

## **Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika**

U nedostatku podataka o izlučivanju rezidua ne može se jamčiti da su razine rezidua niže od najveće dopuštene količine rezidua u svim jestivim tkivima 6. dana nakon liječenja. To se odnosi na primjenu proizvoda intramuskularnim putem, kao i na primjenu intravenskim putem. Štoviše, podaci iz datoteke s najvećim dopuštenim količinama rezidua za metilprednizolon podržavaju pretpostavku da će moguća izloženost potrošača reziduima na mjestu injektiranja biti veća od farmakološkog ADI-ja, što ukazuje na ozbiljan rizik za zdravlje potrošača.

Stoga Odbor smatra da omjer koristi i rizika veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat u obliku otopine za injekciju za primjenu u goveda kao ciljane vrste nije povoljan jer ne postoje odgovarajući podaci o izlučivanju rezidua koji bi potkrijepili karenciju od 6 dana za goveda (meso i iznutrice). Slijedom navedenog, Odbor preporučuje odbijanje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za goveda kao ciljanu vrstu i izmjenu postojećih odobrenja za stavljanje u promet kako bi se uklonila sva upućivanja na goveda kao ciljanu vrstu za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat.

## **Razlozi za odbijanje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za goveda kao ciljanu vrstu i za izmjenu postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet kako bi se uklonila sva upućivanja na goveda kao ciljanu vrstu**

Budući da:

- podaci o izlučivanju rezidua ne postoje, CVMP smatra da se ne može jamčiti da su razine rezidua niže od najveće dopuštene količine rezidua u svim jestivim tkivima 6. dana nakon liječenja;
- CVMP smatra da podaci iz datoteke s najvećim dopuštenim količinama rezidua za metilprednizolon podržavaju pretpostavku da će moguća izloženost potrošača reziduima na mjestu injektiranja biti veća od farmakološkog ADI-ja, što ukazuje na ozbiljan rizik za zdravlje potrošača;
- CVMP smatra da se ne može odrediti karencija za meso i iznutrice liječenih goveda;

CVMP preporučuje odbijanje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za goveda kao ciljanu vrstu i izmjenu postojećih odobrenja za stavljanje u promet kako bi se uklonila sva upućivanja na goveda kao ciljanu vrstu za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju metilprednizolon vodik sukcinat (kako se navodi u Prilogu I.).

## **Prilog III.**

### **Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava, označivanja i upute o VMP-u**

Sva upućivanja na goveda kao ciljanu vrstu treba izbrisati iz sažetka opisa svojstava, označivanja i upute o VMP-u.