

## **Príloha I**

**Zoznam názvov, liekové formy, sily veterinárnych liekov,  
druhy zvierat, cesty podania, žiadateľ/držiteľ povolenia na  
uviedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	metylprednizolón hydrogénsukcinát	lyofilizát a riedidlo na injekčný roztok	120 mg per bottle	hovädzí dobytok, mačky, psy	intramuskulárne alebo intravenózne
Francúzsko	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	metylprednizolón hydrogénsukcinát	lyofilizát a riedidlo na injekčný roztok	500 mg per bottle	hovädzí dobytok, mačky, psy	intramuskulárne alebo intravenózne
Nemecko <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	metylprednizolón hydrogénsukcinát	Prášok a rozpúšťadlo	500 mg per bottle	Hovädzí dobytok, mačky, psy	intramuskulárne alebo intravenózne

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

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia udelenia povolenia na uvedenie na trh pre cieľový druh hovädzí dobytok a zmeny v existujúcich povoleniach na uvedenie na trh s cieľom odstrániť každý odkaz na cieľový druh hovädzí dobytok**

# Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát na použitie u cieľového druhu hovädzí dobytok (pozri prílohu I)

## 1. Úvod

Metylprednizolón hydrogénsukcinát je ester syntetického glukokortikoidu metylprednizolónu. Metylprednizolón, 6 $\alpha$ -metylový derivát prednizolónu, je syntetický kortikosteroid, ktorý sa používa vo veterinárnej medicíne ako voľný alkohol a ako rôzne estery. Veterinárne lieky obsahujúce metylprednizolón hydrogénsukcinát sa používajú na liečbu zápalových alebo alergických ochorení a tiež na liečbu a prevenciu šokových stavov.

Na základe žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. žiadosti pre generický veterinárny liek Solupred 125 mg, predloženej Federálnemu úradu pre ochranu spotrebiteľov a bezpečnosť potravín v Nemecku (žiadateľ: CP-Pharma), vznikol dojem, že k dispozícii nie sú žiadne liekovo špecifické údaje o rezíduách na podporu ochranných lehôt pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytká 6 dní v prípade referenčných liekov Solu-Medrol 120 mg a Solu-Medrol 500 mg, ktoré sú vo Francúzsku povolené na použitie u psov, mačiek a hovädzieho dobytká (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Zoetis).

Na základe údajov dostupných v správe EPMAR výboru CVMP pre metylprednizolón (EMA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup> Nemecko usúdilo, že rezíduá metylprednizolónu na miestach vpichu injekcie môžu viesť k príjmu množstiev metylprednizolónu, ktoré sú výrazne vyššie než prijateľný denný príjem (ADI). Aj keď sa zohľadnia rozdiely v zložení a rozdiely medzi chemickými formami účinných látok (metylprednizolón ako voľný alkohol v porovnaní s metylprednizolón hydrogénsukcinátom), Nemecko usúdilo, že z týchto údajov zjavne vyplýva, že ochranná lehota 6 dní pre hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti) liečený liekmi obsahujúcimi metylprednizolón hydrogénsukcinát nemusí byť dostatočná na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Nemecko preto začalo 2. mája 2016 postup podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre veterinárne lieky obsahujúce metylprednizolón hydrogénsukcinát vo forme injekčných roztokov na intramuskulárne použitie u hovädzieho dobytká. Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) bol požiadaný, aby posúdil všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a odporučil ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytká.

## 2. Diskusia o dostupných údajoch

### *Údaje o odbúravaní rezíduí v mäse a vnútornostiach hovädzieho dobytká*

K dispozícii nie sú žiadne liekovo špecifické údaje o odbúravaní rezíduí ani žiadne iné informácie týkajúce sa rezíduí veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát.

V otvorených databázach (napr. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) sa nenašli žiadne informácie o farmakokinetike a údaje o rezíduách metylprednizolón hydrogénsukcinátu v jedlých tkanivách hovädzieho dobytká a na mieste vpichu injekcie.

Jediná štúdia o odbúravaní rezíduí metylprednizolónu po intramuskulárnej injekcii u hovädzieho dobytká je citovaná v správe EPMAR výboru CVMP pre metylprednizolón (EMA/MRL/798/01-FINAL). Veterinárny liek, ktorý sa použil v štúdiu odbúravania rezíduí na stanovenie maximálnych limitov rezíduí

<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)

(MRL) pre metylprednizolón je kombinovaný liek obsahujúci metylprednizolón (vo forme voľného alkoholu) a dve antibiotické látky (neomycín a benzylpenicilín). Údaje o odbúravaní rezíduí týkajúce sa metylprednizolónu sa môžu zhrnúť takto:

- Po podávaní dávky 400 µg/kg telesnej hmotnosti počas 5 dní nasledujúcich za sebou boli rezíduá vo svaloch na mieste vpichu injekcie na 7. deň po podaní injekcie v rozsahu od hodnoty nižšej než hodnota LOQ (10 µg/kg) do 8 393 µg/kg a na 14. deň dosahovali hodnoty nižšie než hodnota LOQ až 90 µg/kg. Hodnota MRP v prípade svalov na mieste vpichu injekcie bola na 7. deň prekročená viac než 800-násobne a na 14. deň 9-násobne. Okrem toho bol farmakologický ADI na 7. deň prekročený až 262-násobne a na 14. deň až 2,8-násobne. Dvadsaťjeden dní po podaní boli rezíduá na miestach vpichu injekcie nižšie než hodnota LOQ u všetkých zvierat. Rezíduá vo svaloch, v pečeni, obličkách a tuku v najskoršom čase porážky (7. deň) boli už nižšie než hodnota LOQ (10 µg/kg).

Údaje o odbúravaní rezíduí neumožňujú stanoviť ochrannú lehotu založenú na štatistike. Prvý časový bod, v ktorom boli všetky údaje nižšie než hodnota MRL, bol však 21. deň. Aj keď sa zohľadnia rozdiely v zložení a rozdiely medzi chemickými formami účinných látok (metylprednizolón ako voľný alkohol v porovnaní s metylprednizolón hydrogénsukcinátom), z týchto údajov zjavne vyplýva, že ochranná lehotá 6 dní pre hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti) liečený liekmi obsahujúcimi metylprednizolón hydrogénsukcinát nie je dostatočná na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Vzhľadom na všetky tieto informácie na základe dostupných údajov nemožno potvrdiť, že ochranná lehotá 6 dní pre hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti) v prípade referenčného lieku Solu-Medrol je pre spotrebiteľa bezpečná. Tento záver sa vzťahuje na podávanie liekov intramuskulárnou cestou alebo intravenóznou cestou.

### **3. Posúdenie prínosu a rizika**

#### **Úvod**

Cieľom postupu pri predložení podnetu bolo posúdiť všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a odporučiť ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytka.

#### **Posúdenie prínosu**

Veterinárne lieky obsahujúce metylprednizolón hydrogénsukcinát sa používajú na liečbu zápalových alebo alergických ochorení a tiež na liečbu a prevenciu šokových stavov. Posúdenie účinnosti však nespadá do pôsobnosti tohto postupu pri predložení podnetu. Tieto veterinárne lieky sú povolené na použitie aj u psov a mačiek, ale vzhľadom na pôsobnosť tohto postupu sa tieto cieľové druhy počas tohto postupu neposudzovali.

#### **Hodnotenie rizík**

V prípade veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát nie sú k dispozícii žiadne údaje o odbúravaní rezíduí. Vzhľadom na neprítomnosť údajov o odbúravaní rezíduí nemožno zabezpečiť, aby boli hladiny rezíduí 6 dní po liečbe nižšie než hodnoty MRL vo všetkých jedlých tkanivách. To sa týka podávania liekov intramuskulárnou cestou, ako aj podávania intravenóznou cestou. Údaje zo súboru hodnôt MRL pre metylprednizolón okrem toho podporujú predpoklad, že možné vystavenie spotrebiteľov rezíduu z miesta vpichu injekcie bude vyššie než farmakologický ADI, z čoho vyplýva závažné riziko pre bezpečnosť spotrebiteľov.

#### **Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizika**

Kedže v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát nie sú k dispozícii žiadne údaje o odbúravaní rezíduí, výbor CVMP nemôže odporučiť ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytka.

## **Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika**

Vzhľadom na neprítomnosť údajov o odbúravaní rezíduí nemožno zabezpečiť, aby boli hladiny rezíduí 6 dní po liečbe nižšie než hodnoty MRL vo všetkých jedlých tkanivách. To sa týka podávania liekov intramuskulárnou cestou, ako aj podávania intravenóznou cestou. Údaje zo súboru hodnôt MRL pre metylprednizolón okrem toho podporujú predpoklad, že možné vystavenie spotrebiteľov rezíduu z miesta vpichu injekcie bude vyššie než farmakologický ADI, z čoho vyplýva závažné riziko pre bezpečnosť spotrebiteľov.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát vo forme injekčných roztokov na použitie u cieľového druhu hovädzí dobytok nie je priaznivý vzhľadom na neprítomnosť dostatočných údajov o odbúravaní rezíduí na odôvodnenie ochrannej lehoty 6 dní pre hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti). Výbor preto odporúča zamietnutie udelenia povolenia na uvedenie na trh pre cieľový druh hovädzí dobytok a zmenu v existujúcich povoleniach na uvedenie na trh s cieľom odstrániť každý odkaz na cieľový druh hovädzí dobytok v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát.

## **Odôvodnenie zamietnutia udelenia povolenia na uvedenie na trh pre cieľový druh hovädzí dobytok a zmeny v existujúcich povoleniach na uvedenie na trh s cieľom odstrániť každý odkaz na cieľový druh hovädzí dobytok**

Kedže:

- výbor CVMP vzal na vedomie, že vzhľadom na neprítomnosť údajov o odbúravaní rezíduí nemožno zabezpečiť, aby boli hladiny rezíduí 6 dní po liečbe nižšie než hodnoty MRL vo všetkých jedlých tkanivách,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že údaje zo súboru hodnôt MRL pre metylprednizolón podporujú predpoklad, že možné vystavenie spotrebiteľov rezíduu z miesta vpichu injekcie bude vyššie než farmakologický ADI, z čoho vyplýva závažné riziko pre bezpečnosť spotrebiteľov,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytku nemožno stanoviť,

výbor odporučil zamietnutie udelenia povolenia na uvedenie na trh pre cieľový druh hovädzí dobytok a zmenu v existujúcich povoleniach na uvedenie na trh s cieľom odstrániť každý odkaz na cieľový druh hovädzí dobytok v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich metylprednizolón hydrogénsukcinát uvedených v prílohe I.

## Príloha III

### **Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa**

Zo súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa sa majú vypustiť všetky odkazy na cieľový druh hovädzí dobytok.