

## **Priloga I**

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in predlagatelja/imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah**

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Farmaceutvska oblika</b>	<b>Jakost</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Francija	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lanelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	metilprednizolonhidrogensukcinat	liofilizat in razredčilo za raztopino za injiciranje	120 mg per bottle	govedo, mačke, psi	intramuskularna ali intravenska
Francija	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lanelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	metilprednizolonhidrogensukcinat	liofilizat in razredčilo za raztopino za injiciranje	500 mg per bottle	govedo, mačke, psi	intramuskularna ali intravenska
Nemčija <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	metilprednizolonhidrogensukcinat	prašek in vehikel	500 mg per bottle	govedo, mačke, psi	intramuskularna ali intravenska

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

## Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom za ciljno vrsto govedo in za spremembo obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom, tako da se črtajo vse navedbe za ciljno vrsto govedo**

# Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat za uporabo pri ciljnih vrstah govedo (glejte Prilogo I)

## 1. Uvod

Metilprednizolonhidrogensukcinat je ester sintetičnega glukokortikoida metilprednizolona. Metilprednizolon, 6 $\alpha$ -metilni derivat prednizolona, je sintetični kortikosteroid, ki se uporablja v veterinarski medicini v obliki prostega alkohola in v obliki različnih estrov. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, se uporabljajo za zdravljenje vnetnih ali alergijskih stanj ter za zdravljenje in preprečevanje šokovnih stanj.

Po vložitvi vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom pri nemškem zveznem uradu za varstvo potrošnikov in varnost hrane v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, tj. generične vloge, za zdravilo Solupred 125 mg za uporabo v veterinarski medicini (predlagatelj: CP-Pharma), se je izkazalo, da v podporo šestdnevni karenca za goveje meso in organe za referenčni zdravili Solu-Medrol 120 mg in Solu-Medrol 500 mg, ki imata dovoljenje za promet v Franciji za uporabo pri psih, mačkah in govedu (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Zoetis), ni na voljo nobenih za zdravilo specifičnih podatkov o ostankih.

Na podlagi podatkov, ki so na voljo v evropskem javnem poročilu o najvišji mejni vrednosti ostankov (EPMAR) za metilprednizolon Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) (EMEA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup>), je Nemčija menila, da ostanki metilprednizolona na mestih injiciranja lahko privedejo do vnosa metilprednizolona v količinah, ki znatno presegajo dopustni dnevni vnos. Tudi z upoštevanjem razlik med formulacijami in razlik med kemijskimi oblikami zdravilne učinkovine (metilprednizolon v obliki prostega alkohola v primerjavi z metilprednizolonhidrogensukcinatom) je Nemčija presodila, da ti podatki jasno kažejo, da šestdnevna karenca za govedo (meso in organe), zdravljeno z zdravili, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, ne zadošča za zagotavljanje varnosti potrošnikov.

Zato je Nemčija 2. maja 2016 sprožila postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat in so v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri govedu. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči karenco za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda.

## 2. Razprava o razpoložljivih podatkih

### **Podatki o izločanju ostankov v govejem mesu in organih**

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, ni na voljo nobenih za zdravilo specifičnih podatkov o izločanju ostankov ali drugih informacij o ostankih.

V odprtih zbirkah podatkov (npr. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) ni nobenih informacij glede farmakokinetike in podatkov o ostankih metilprednizolonhidrogensukcinata v užitnih tkivih in na mestu injiciranja pri govedu.

---

<sup>2</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015081.pdf)

Edina študija o izločanju ostankov metilprednizolona po intramuskularnem injiciranju pri govedu je citirana v poročilu EPMAR odbora CVMP za metilprednizolon (EMEA/MRL/798/01-FINAL). Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, uporabljeno v tej študiji o izločanju ostankov za ugotavljanje najvišjih mejnih vrednosti ostankov za metilprednizolon, je bilo kombinirano zdravilo, ki je vsebovalo metilprednizolon (v obliki prostega alkohola) in dve antibiotični učinkovini (neomicin in benzilpenicilin). Podatke o izločanju ostankov v zvezi z metilprednizolonom lahko povzamemo na naslednji način:

- Po dajanju 400 µg/kg telesne mase 5 dni zaporedoma so bili ostanki v mišicah na mestu injiciranja 7. dan po injiciranju v razponu od pod mejo določljivosti (10 µg/kg) do 8 393 µg/kg, 14. dan po injiciranju pa v razponu od pod mejo določljivosti do 90 µg/kg. Na mestu injiciranja je bila najvišja mejna vrednost ostankov za mišice 7. dan presežena več kot 800-krat, 14. dan pa še vedno devetkrat. Poleg tega je bil farmakološki dopustni dnevni vnos 7. dan presežen do 262-krat, 14. dan pa do 2,8-krat. Enaindvajset dni po dajanju so bili ostanki na mestih injiciranja pri vseh živalih pod mejo določljivosti. Ostanki v mišicah, jetrih, ledvicah in maščobi so bili že ob najzgodnejšem času zakola (7. dan) pod mejo določljivosti.

Podatki o izločanju ostankov ne omogočajo določitve karence, ki bi temeljila na statističnih podatkih. Prva časovna točka, ko so bili vsi podatki pod najvišjo mejno vrednostjo ostankov, je bil 21. dan. Tudi z upoštevanjem razlik med formulacijami in razlik med kemijskimi oblikami zdravilne učinkovine (metilprednizolon v obliki prostega alkohola v primerjavi z metilprednizolonhidrogensukcinatom) ti podatki jasno kažejo, da šestdnevna karenca za govedo (meso in organe), zdravljeno z zdravili, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, ne zadošča za zagotavljanje varnosti potrošnikov.

Z upoštevanjem vseh informacij iz razpoložljivih podatkov ni mogoče potrditi, da je šestdnevna karenca za govedo (meso in organe) za referenčno zdravilo Solu-Medrol varna za potrošnika. Ta zaključek se nanaša na intramuskularno in intravensko uporabo zdravil.

### **3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi**

#### **Uvod**

Cilj napotitvenega postopka je bil oceniti vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporočiti karenco za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda.

#### **Ocena koristi**

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, se uporabljajo za zdravljenje vnetnih ali alergijskih stanj ter za zdravljenje in preprečevanje šokovnih stanj. Vendar ta napotitveni postopek ne zajema ocene učinkovitosti. Ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini so odobrena tudi za uporabo pri psih in mačkah, vendar glede na namen napotitve ti ciljni vrsti v okviru tega postopka nista bili ocenjeni.

#### **Ocena tveganja**

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, ni na voljo nobenih podatkov o izločanju ostankov. Zaradi odsotnosti podatkov o izločanju ostankov ni mogoče zagotoviti, da so ravni ostankov v vseh užitnih tkivih šest dni po zdravljenju pod najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov. To je pomembno pri intramuskularni in intravenski uporabi zdravil. Poleg tega podatki dosjeja o najvišjih mejnih vrednostih ostankov za metilprednizolon podpirajo domnevo, da bo morebitna izpostavljenost potrošnikov ostankom na mestu injiciranja nad farmakološko dopustnim dnevnim vnosom, kar kaže na resno tveganje za varnost potrošnikov.

## **Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja**

Ker za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, ni na voljo nobenih podatkov o izločanju ostankov, odbor CVMP ne more priporočiti karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda.

## **Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi**

Zaradi odsotnosti podatkov o izločanju ostankov ni mogoče zagotoviti, da so ravni ostankov v vseh užitnih tkivih šest dni po zdravljenju pod najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov. To je pomembno pri intramuskularni in intravenski uporabi zdravil. Poleg tega podatki dosjeja o najvišjih mejnih vrednostih ostankov za metilprednizolon podpirajo domnevo, da bo morebitna izpostavljenost potrošnikov ostankom na mestu injiciranja nad farmakološko dopustnim dnevnim vnosom, kar kaže na resno tveganje za varnost potrošnikov.

Zato odbor meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilhidrogensukcinat in so v obliki raztopine za injiciranje za uporabo pri ciljnih vrstah goveda, zaradi odsotnosti ustreznih podatkov o izločanju ostankov, ki bi utemeljilo šestdnevno karenci za govedo (meso in organe), ni ugodno. Zato odbor priporoča zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ciljno vrsto goveda in spremembo obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom, tako da se črtajo vse navedbe za ciljno vrsto goveda, za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat.

## **Podlaga za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom za ciljno vrsto govedo in za spremembo obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom, tako da se črtajo vse navedbe za ciljno vrsto govedo**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je zaradi odsotnosti podatkov o izločanju ostankov menil, da ni mogoče zagotoviti, da so ravni ostankov v vseh užitnih tkivih šest dni po zdravljenju pod najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov;
- odbor CVMP je menil, da podatki dosjeja o najvišjih mejnih vrednostih ostankov za metilprednizolon podpirajo domnevo, da bo morebitna izpostavljenost potrošnikov ostankom na mestu injiciranja nad farmakološko dopustnim dnevnim vnosom, kar kaže na resno tveganje za varnost potrošnikov;
- odbor CVMP je menil, da ni mogoče določiti karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda;

odbor CVMP je priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ciljno vrsto govedo in spremembo obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom, tako da se črtajo vse navedbe za ciljno vrsto govedo, za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo metilprednizolonhidrogensukcinat, kot je navedeno v Prilogi I.

## **Priloga III**

### **Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo**

Iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je treba izbrisati vse navedbe za ciljno vrsto govedo.