

## **Anexo I**

**Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e requerente/titular da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
França	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lanelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 120 MG	Hidrogenossuccinato de metilprednisolona	Liofilizado e diluyente para solução injetável	120 mg per bottle	Bovinos, felinos, caninos	Intramuscular ou intravenosa
França	Zoetis France 23-25 Avenue du Dr Lanelongue 75014 Paris France	SOLU-MEDROL 500 MG	Hidrogenossuccinato de metilprednisolona	Liofilizado e diluyente para solução injetável	500 mg per bottle	Bovinos, felinos, caninos	Intramuscular ou intravenosa
Alemanha <sup>1</sup>	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germany	Solupred 125 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Hidrogenossuccinato de metilprednisolona	Pó e solvente	500 mg per bottle	Bovinos, felinos, caninos	Intramuscular ou intravenosa

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

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para a espécie-alvo bovinos e para a alteração das autorizações de introdução no mercado existentes no sentido de retirar qualquer referência à espécie-alvo bovinos**

# Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona para utilização na espécie-alvo bovinos (ver Anexo I)

## 1. Introdução

O hidrogenossuccinato de metilprednisolona é um éster do glucocorticoide sintético metilprednisolona. A metilprednisolona, um derivado 6 $\alpha$ -metilo da prednisolona, é um corticosteroide sintético que é utilizado em medicina veterinária como um álcool livre e como vários ésteres. Os medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona são utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias ou alérgicas e também para o tratamento e a prevenção de estados de choque.

Na sequência de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado à Agência Federal de Defesa do Consumidor e Segurança Alimentar da Alemanha, nos termos do artigo 13.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, ou seja, um pedido genérico, para o medicamento veterinário Solupred 125 mg (requerente: CP-Pharma), verificou-se que não estavam disponíveis dados de resíduos específicos deste medicamento veterinário para corroborar os intervalos de segurança para a carne e as vísceras de bovinos de 6 dias relativamente aos medicamentos veterinários de referência Solu-Medrol 120 mg e Solu-Medrol 500 mg que estão autorizados em França para uso em caninos, felinos e bovinos (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Zoetis).

Utilizando os dados disponíveis no EPMAR do CVMP para a metilprednisolona (EMEA/MRL/798/01-FINAL)<sup>2</sup>, a Alemanha considerou que os resíduos de metilprednisolona nos locais da injeção podem levar à ingestão de quantidades de metilprednisolona significativamente superiores à Ingestão Diária Aceitável (IDA). Mesmo que sejam tidas em consideração as diferenças a nível da formulação e as diferenças entre as formas químicas das substâncias ativas (metilprednisolona na forma de álcool livre *versus* hidrogenossuccinato de metilprednisolona), a Alemanha considerou que estes dados indicam fortemente que um intervalo de segurança de 6 dias para bovinos (carne e vísceras) tratados com medicamentos veterinários contendo hidrogenossuccinato de metilprednisolona poderá não ser suficiente para garantir a segurança dos consumidores.

Por conseguinte, em 2 de maio de 2016, a Alemanha iniciou um procedimento nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para os medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona apresentados na forma de soluções injetáveis para administração por via intramuscular em bovinos. Foi pedido ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos e recomendasse intervalos de segurança para a carne e vísceras derivados de bovinos tratados.

## 2. Discussão dos dados disponíveis

### *Dados de depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos*

Não estão disponíveis dados específicos de depleção de resíduos deste medicamento veterinário nem nenhuma outra informação relativa a resíduos de medicamentos veterinários contendo hidrogenossuccinato de metilprednisolona.

---

<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)

Não foi encontrada informação em bases de dados abertas (p. ex. PubMed, Scopus, VetMed Resource, Web of Science) relativa a dados farmacocinéticos e de resíduos do hidrogenossuccinato de metilprednisolona em tecidos comestíveis e no local da injeção de bovinos.

O único estudo da depleção de resíduos relativo à metilprednisolona após injeção intramuscular em bovinos é citado no EPMAR do CVMP relativo à metilprednisolona (EMEA/MRL/798/01-FINAL). O medicamento veterinário que foi utilizado no estudo da depleção de resíduos para o estabelecimento dos limites máximos de resíduos (LMR) da metilprednisolona é um medicamento veterinário de associação contendo metilprednisolona (na forma de álcool livre) e duas substâncias antibióticas (neomicina e benzilpenicilina). Os dados de depleção de resíduos relativos à metilprednisolona podem ser resumidos do seguinte modo:

- Após a administração de 400 µg/kg de peso corporal durante 5 dias consecutivos, os resíduos no músculo do local da injeção variaram de abaixo do limite de quantificação (10 µg/kg) a 8393 µg/kg no 7.º dia após a injeção e, no 14.º dia, de abaixo do limite de quantificação a 90 µg/kg. No local da injeção, o LMR para o músculo foi ultrapassado mais de 800 vezes no 7.º dia e ainda 9 vezes no 14.º dia. Além disso, a IDA farmacológica foi excedida até 262 vezes no 7.º dia e até 2,8 vezes no 14.º dia. Vinte e um dias após a administração, os resíduos nos locais de injeção estavam abaixo do limite de quantificação em todos os animais. Os resíduos no músculo, no fígado, nos rins e na gordura já estavam abaixo do limite de quantificação (10 µg/kg) no momento de abate mais precoce (7.º dia).

Os dados de depleção de resíduos não permitem uma determinação do intervalo de segurança baseada em estatísticas. No entanto, o primeiro ponto temporal em que todos os dados estavam abaixo do LMR foi o 21.º dia. Mesmo que sejam tidas em consideração as diferenças a nível da formulação e as diferenças entre as formas químicas das substâncias ativas (metilprednisolona na forma de álcool livre *versus* hidrogenossuccinato de metilprednisolona), estes dados indicam fortemente que um intervalo de segurança de 6 dias para bovinos (carne e vísceras) tratados com medicamentos veterinários contendo hidrogenossuccinato de metilprednisolona é insuficiente para garantir a segurança dos consumidores.

Tendo em consideração toda a informação no seu conjunto, não é possível confirmar a partir dos dados disponíveis que o intervalo de segurança de 6 dias para bovinos (carne e vísceras) para o medicamento veterinário de referência Solu-Medrol é seguro para o consumidor. Esta conclusão aplica-se à administração dos medicamentos veterinários por via intramuscular ou por via intravenosa.

### **3. Avaliação benefício-risco**

#### **Introdução**

O objetivo do procedimento de consulta foi considerar todos os dados de depleção de resíduos disponíveis e recomendar intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de bovinos tratados.

#### **Avaliação dos benefícios**

Os medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona são utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias ou alérgicas e também para o tratamento e a prevenção de estados de choque. No entanto, a avaliação da eficácia não se insere no âmbito deste procedimento de consulta. Estes medicamentos veterinários também se encontram autorizados em caninos e felinos mas, considerando o âmbito da consulta, estas espécies-alvo não foram avaliadas durante este procedimento.

### **Avaliação dos riscos**

Não estão disponíveis dados de depleção de resíduos para medicamentos veterinários contendo hidrogenossuccinato de metilprednisolona. Na ausência de dados de depleção de resíduos, não é possível garantir que os níveis de resíduos se encontram abaixo dos LMR em todos os tecidos comestíveis ao fim de 6 dias após o tratamento. Esta conclusão é relevante para a administração dos medicamentos veterinários por via intramuscular, bem como para a administração por via intravenosa. Além disso, os dados do ficheiro de LMR da metilprednisolona corroboram o pressuposto de que a potencial exposição dos consumidores a resíduos do local da injeção será superior à IDA farmacológica, indicando um risco sério para a segurança dos consumidores.

### **Medidas de mitigação ou gestão dos riscos**

Uma vez que não estão disponíveis dados de depleção de resíduos para medicamentos veterinários contendo hidrogenossuccinato de metilprednisolona, o CVMP não pode recomendar intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de bovinos tratados.

### **Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco**

Na ausência de dados de depleção de resíduos, não é possível garantir que os níveis de resíduos se encontram abaixo dos LMR em todos os tecidos comestíveis ao fim de 6 dias após o tratamento. Esta conclusão é relevante para a administração dos medicamentos veterinários por via intramuscular, bem como para a administração por via intravenosa. Além disso, os dados do ficheiro de LMR da metilprednisolona corroboram o pressuposto de que a potencial exposição dos consumidores a resíduos do local da injeção será superior à IDA farmacológica, indicando um risco sério para a segurança dos consumidores.

Por conseguinte, o Comité considera que a relação benefício-risco para os medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona apresentados na forma de soluções injetáveis para utilização na espécie-alvo bovinos não é favorável, na ausência de dados adequados de depleção de resíduos para justificar um intervalo de segurança de 6 dias para bovinos (carne e vísceras). Consequentemente, o Comité recomenda a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para a espécie-alvo bovinos e a alteração das autorizações de introdução no mercado existentes no sentido de retirar qualquer referência à espécie-alvo bovinos para os medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona.

## **Fundamentos para a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para a espécie-alvo bovinos e para a alteração das autorizações de introdução no mercado existentes no sentido de retirar qualquer referência à espécie-alvo bovinos**

Considerando o seguinte:

- o CVMP considerou que, na ausência de dados de depleção de resíduos, não é possível garantir que os níveis de resíduos se encontram abaixo dos LMR em todos os tecidos comestíveis ao fim de 6 dias após o tratamento;
- o CVMP considerou que os dados do ficheiro de LMR da metilprednisolona corroboram o pressuposto de que a potencial exposição dos consumidores a resíduos do local da injeção será superior à IDA farmacológica, indicando um risco sério para a segurança dos consumidores;

- o CVMP considerou que não é possível estabelecer um intervalo de segurança para a carne e as vísceras derivadas de bovinos tratados;

o CVMP recomendou a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para a espécie-alvo bovinos e a alteração das autorizações de introdução no mercado existentes no sentido de retirar qualquer referência à espécie-alvo bovinos para os medicamentos veterinários que contêm hidrogenossuccinato de metilprednisolona, referidos no Anexo I.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

Todas as referências à espécie-alvo bovinos devem ser eliminadas do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo.