

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ ФОРМИ, КОНЦЕНТРАЦИИТЕ,
ЖИВОТИНСКИТЕ ВИДОВЕ, ЧЕСТОТАТА НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩАТА НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ПРЕПОРЪЧВАНИТЕ ДОЗИ, КАРЕНТНИТЕ СРОКОВЕ И
ПРИТЕЖАТЕЛИТЕ НА ЛИЦЕНЗИ ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ,
ЗАИНТЕРЕСОВАНИ ОТ ПРЕПРАЩАНЕТО**

Държава-членка	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Честота на приложение и път на въвеждане	Препоръчвана доза	Карентен срок (месо и мляко)
Чешка република	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Франция	Suramox 15% LA	Суспензия за инжектиране	150 mg/ml	Едри преживни животни, прасета	Две интрамускулни инжекции през интервал от 48 часа	15 mg амоксицилин/kg телесна маса (еквивалентни на 1ml/10 kg)	Месо и вътрешни органи: Едри преживни животни: 58 дни Прасета: 35 дни Мляко: 2,5 дни
Испания ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Франция	Stabox 15% LA	Суспензия за инжектиране	150 mg/ml	Едри преживни животни, прасета	Две интрамускулни инжекции през интервал от 48 часа	15 mg амоксицилин/kg телесна маса (еквивалентни на 1ml/10 kg)	Месо и вътрешни органи: Едри преживни животни: 58 дни Прасета: 35 дни Мляко: 2,5 дни
Италия	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Франция	Stabox 15% LA	Суспензия за инжектиране	150 mg/ml	Едри преживни животни, прасета	Две интрамускулни инжекции през интервал от 48 часа	15 mg амоксицилин/kg телесна маса (еквивалентни на 1ml/10 kg)	Месо и вътрешни органи: Едри преживни животни: 58 дни Прасета: 35 дни Мляко: 2,5 дни
Франция ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Франция	Suramox 15% LA	Суспензия за инжектиране	150 mg/ml	Едри преживни животни, прасета	Две интрамускулни инжекции през интервал от 48 часа	15 mg амоксицилин/kg телесна маса (еквивалентни на 1ml/10 kg)	Месо и вътрешни органи: Едри преживни животни: 58 дни Прасета: 35 дни Мляко: 2,5 дни

¹ Предстои издаване на лиценз за употреба.

² Държава-членка, препоръчана за процедура по взаимно признаване.

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА НА ЛИЦЕНЗИТЕ ЗА
УПОТРЕБА

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА SURAMOX 15% LA³

1. Въведение

Suramox 15% LA съдържа амоксицилин – бета-лактамна антибиотик от групата на пеницилините.

По-рано амоксицилин е бил оценяван от CVMP заедно с други пеницилини, за да се установят максимално допустимите граници на остатъчни количества (MRLs). Но допустимият дневен прием на пеницилините не е установен. Бензилпеницилинът е разглеждан от Съвместния ФАО/СЗО експертен комитет по хранителните добавки (JECFA) на неговата 36-а среща през 1990 г. Разгледани са няколко случая на алергични реакции при хора след приемане на храни, съдържащи остатъчни количества пеницилин. В публикуваната литература са съобщени и други случаи, които не са били на разположение на JECFA. Доказано е, че остатъчните количества пеницилин са причинили алергичните реакции при потребителите, като някои от тези реакции са били сериозни.

При установяване на максимално допустимите граници на остатъчни количества пеницилини, CVMP приема същия подход като Съвместния ФАО/СЗО експертен комитет по хранителните добавки (JECFA). Отчитайки случаите на алергични реакции при много ниски дози, JECFA препоръчва дневният прием на бензилпеницилин с храната да бъде колкото е възможно по-нисък и във всички случаи под 30 µg от неметаболизираното лекарство на лице. CVMP установява максимално допустимите граници на остатъчни количества, при които приемането им с храната на потребителя да не надвишава този праг от 30 µg. Максимално допустимите граници на остатъчни количества, установени от CVMP за бензилпеницилин, са 50 µg/kg за ядивните тъкани.

Въз основа на това CVMP предлага максимални граници на остатъчни количества за амоксицилин и другите пеницилини, като понастоящем амоксицилин влиза в Приложение I на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета в съответствие със следната таблица:

Фармакологично активна субстанция	Маркерен остатък	Животински видове	MRL	Прицелна тъкан	Други положения
Амоксицилин	Амоксицилин	Всички видове, използвани за храна	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Мускулатура Мазнина Черен дроб Бъбреци Мляко	

2. Оценка на първоначално представените проучвания върху изчерпването на остатъчните количества

За процедурата по препащането притежателят на лиценза за употреба представя едно проучване върху остатъчните количества при едри преживни животни и едно при прасета.

При едрите преживни животни на десет мъжки и десет женски животни (телесна маса: 184 ± 24 kg) са прилагани две интрамускулни инжекции Suramox 15% LA в доза от 15 mg/kg телесна маса (1 ml на 10 kg). Първата инжекция е прилагана в мускулатурата от лявата страна на шията, втората – 48 часа по-късно от дясната страна на шията. Инжекционните обеми са варирали от 15,0 до 25,9 ml. Групи от по 4 животни (2 мъжки и 2 женски) са клани на 1, 7, 14, 21 и 36 ден след последната инжекция. При клането мястото на лявата (първата) инжекция е взето за оценка на локалната поносимост. Освен това са взети проби от мускулатурата (смесена проба от мускулите на заден/преден бут), от мазнината (смесена проба от мазнината около бъбреците/оментума), от целия черен дроб, от двата бъбрека и от мястото на дясната (последната) инжекция (с приблизителни размери 10 cm в диаметър и 6 cm в дълбочина).

³ Или сродни имена, посочени в Приложение I.
BG

Пробите са охладени, хомогенизирани и съхранявани при -80°C до анализа 4 до 6 месеца по-късно (потвърдена стабилност на съхраняването). Концентрациите на амоксицилин са анализирани при всички проби, като е използван HPLC-UV метод с посочени граници за измерваните количества от $25\ \mu\text{g}/\text{kg}$ за всички тъкани.

Инжекционните места са съдържали най-високи концентрации на остатъчни количества, следвани от бъбреците. Концентрациите на амоксицилин в местата на инжектиране са били 5822 до $149831\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 1, под границите за измерваните количества до $21724\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 7, под границите за измерваните количества до $1651\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 14, под границите за измерваните количества до $472\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 21 и под границите за измерваните количества до $162\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 36.

При прасета на десет мъжки и десет женски животни (телесна маса $42 \pm 7\ \text{kg}$) са прилагани две интрамускулни инжекции Suramox 15% LA в доза от $15\ \text{mg}/\text{kg}$ телесна маса ($1\ \text{ml}$ на $10\ \text{kg}$). Първата инжекция е прилагана в мускулатурата от лявата страна на шията, втората – 48 часа по-късно от дясната страна на шията. Инжекционните обеми са варирали от 2,88 до $5,52\ \text{ml}$. Групи от по 4 животни (2 мъжки, 2 женски) са клани на 1, 7, 14, 21 и 27 ден след последната инжекция. При клането мястото на лявата (първата) инжекция е взето за оценка на локалната поносимост. Освен това са взети проби от мускулатурата (смесена проба от мускулите на заден/преден бут), от кожа+мазнина в естествени пропорции, от целия черен дроб, от двата бъбрека и от мястото на дясната (последната) инжекция (с приблизителни размери $10\ \text{cm}$ в диаметър и $6\ \text{cm}$ в дълбочина). Пробите са охладени, хомогенизирани и съхранявани при -80°C до анализа 4 до 6 месеца по-късно (потвърдена стабилност на съхраняването). Концентрациите на амоксицилин са анализирани при всички проби, като е използван HPLC-UV метод (HPLC-флуоресценция за черния дроб) с посочени граници за измерваните количества от $25\ \mu\text{g}/\text{kg}$ за всички тъкани.

Инжекционните места са съдържали най-високи концентрации на остатъчни количества, следвани от бъбреците. Но профилът на изчерпване на остатъчните количества в бъбреците показва липса на регулярност. Концентрациите на амоксицилин в местата на инжектиране са били 14209 до $109535\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 1, 358 до $5429\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 7, 182 до $2816\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 14, под границите за измерваните количества до $211\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 21 и под границите за измерваните количества до $38\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 27. В бъбреците концентрациите на амоксицилин са били 5446 до $9896\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 1, 45 до $811\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 7, под границите за измерваните количества на ден 14, под границите за измерваните количества до $180\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 21 и под границите за измерваните количества до $62\ \mu\text{g}/\text{kg}$ на ден 27.

2.1 Изчисляване на карентните срокове за Suramox 15% LA

Притежателят на лиценза за употреба първоначално е представил данни за остатъчни количества при едри преживни животни и прасета, като е използвал разглеждания продукт в препоръчаните дози за лечение. Но данните, получени при тези проучвания, не позволяват на този етап да се установят с желаното ниво на надеждност карентните срокове при едри преживни животни и прасета.

При едри преживни животни мястото на инжектиране е било тъканта, определяща карентния срок, като към момента на последното клане концентрациите на остатъчни количества амоксицилин в местата на инжектиране все още са били над максимално допустимите граници на остатъчни количества. Към представените данни не могат да бъдат приложени нито статистическият (голяма екстраполация), нито алтернативният подход (стойности на максимално допустимите граници на остатъчни количества при последното клане), поради което не може да бъде установен карентен срок съгласно „Обяснителна бележка: Подход към хармонизация на карентните срокове” (EMA/CVMP/036/95-FINAL). Освен това данните са получени от животни с приблизително тегло $200\ \text{kg}$, които са получавали само по една инжекция като доза, така че те не могат достатъчно добре да представляват по-тежките животни, изискващи множество инжекции. Също така аналитичният метод за определяне на остатъчните количества не е бил достатъчно валидиран.

При прасета с тегло $40\text{-}50\ \text{kg}$, въз основа на остатъчните количества в мястото на инжектиране, е било възможно да се установи карентен срок от 35 дни. Но остатъчните количества в бъбреците са показали нерегулярен профил на изчерпване, като към момента на последното

клане все още са наблюдавани концентрации над максимално допустимите граници на остатъчни количества. Поради това бъбреците са приети за тъканта, определяща карентния срок. Наличните данни не позволяват посредством статистическия или алтернативния метод да се установи надежден карентен срок въз основа на остатъчните количества в бъбреците.

3. Преразглеждане на становището

В подробните основания за преразглеждане на становището притежателят на лиценза за употреба твърди, че поради абнормния кинетичен профил на изчерпване на остатъчните количества, три от всеки осем бъбречни проби с концентрации на амоксицилин, по-високи от максимално допустимите граници на остатъчни количества на 21 и 27 ден след последното приложение, трябва да бъдат разглеждани като артефакти.

Докато установяването на концентрации на амоксицилин над максимално допустимите граници на остатъчни количества в два момента от времето, след явно чист резултат на 14-ия ден, би могло да бъде артефакт, по същия начин може да се твърди, че тези резултати на 14-ия ден са се оказали ненадеждни. Приемайки, че проучването се придържа към добрата лабораторна практика, CVMP не може просто да постави резултатите под въпрос, още повече, при намерени общо три „положителни” проби.

В допълнение притежателят на лиценза за употреба твърди, че използваният метод вероятно не е бил достатъчно ясен и цитира скорошна публикация, където е спомената нуждата от стъпки за депотеинизация за подобро прилагане на метода. Като се приеме, че научната позиция на притежателя на лиценза за употреба е валидна и поради това методът трябва да включва допълнителни опростени стъпки за подобро прилагане, слабостта на този аргумент е, че вследствие на това всички резултати от пробите могат да бъдат омаловажени. Освен това предложеният метод е валидиран посредством поредица усилени проби. Тъй като данните за валидирането нямат значимост без приети спецификации, CVMP не може да се съгласи, че е правилно просто да се приемат като артефакти горните данни за максимално допустимите граници на остатъчни количества.

Най-накрая притежателят на лиценза за употреба твърди, че използваният флуориметричен метод е могъл да улови остатъчни количества от деградационните продукти на амоксицилин и поради това съобщаваните концентрации са били прекалено високи. Тъй като валидираният метод е използван при подходящи контроли, CVMP не счита за необходимо да приеме метода за невалиден, като посочва неговата валидност при всички други резултати.

4. Допълнителна оценка на новите данни по искането за преразглеждане от Европейската комисия

По време на процедурата по преразглеждане на становището са представени едно ново, съобразено с добрата лабораторна практика (ДЛП), проучване при едри преживни животни и две допълнителни, съобразени с ДЛП, проучвания на остатъчните количества при прасета.

Шестнайсет животни едри преживни животни са заклани на 7, 14, 46 и 57 ден след лечението със Suramox. Във всеки момент от времето, остатъчните количества в мускулатурата, мазнината, черния дроб и бъбреците са били под максимално допустимите граници на остатъчни количества. Остатъчните количества в местата на инжектиране са били високи и все още 5 пъти над максимално допустимите граници на остатъчните количества за мускулатура в момента на последното клане.

Шестнадесет прасета са заклани на 7, 14, 21 и 27 ден след лечението със Suramox. Във всеки момент от времето остатъчните количества в мускулатурата, мазнината и черния дроб са били под максимално допустимите граници на остатъчни количества. Остатъчните количества в бъбреците са варирали от под границите за измерваните количества до 150 µg/kg на 7 ден и са били под границите за измерваните количества в по-късните моменти от времето. Остатъчните количества в местата на инжектиране са били високи и все още 5 пъти над максимално допустимите граници на остатъчни количества (MRL) за мускулатура в момента на последното клане.

В допълнително проучване осем прасета са заклани на 30 и 36 ден след лечението със Suramox. Изследвани са само остатъчните количества в местата на инжектиране. Съобщаваните

резултати показват стойности на остатъчните количества под максимално допустимите граници на остатъчни количества за мускулатура във всеки момент от времето освен при едно животно в момента на последното клане, при което концентрацията е била 6 пъти по-висока от максимално допустимите граници на остатъчни количества за мускулатура. При едно животно не е съобщен резултатът на 30 ден.

5. Установяване на карентните срокове след разглеждане на всички налични проучвания на остатъчните количества при прасета и едри преживни животни

С представянето на новото проучване на остатъчните количества при прасета притежателят на лиценза за употреба предлага карентен срок от 96 дни въз основа на статистическия метод. Но при даването на устно обяснение до Комитета, засягащо представените нови данни, притежателят на лиценза за употреба заявява, че въз основа на наличните данни не могат да бъдат установени карентните срокове при едри преживни животни.

Въз основа на данните от представеното ново проучване, CVMP заключава, че статистическият метод не може да бъде използван. Не може да бъде използван и алтернативен метод, тъй като към момента на последното клане концентрациите на остатъчни количества в мястото на инжектиране са били до 5 пъти по-високи от максимално допустимите граници на остатъчни количества за мускулатура.

С представянето на новите проучвания върху остатъчните количества при прасета, притежателят на лиценза за употреба предлага карентен срок от 38 дни въз основа на двете представени проучвания.

CVMP отбелязва, че при изчисляването на карентния срок, притежателят на лиценза за употреба изключва две наблюдения като външни. CVMP заключава, че това не е научно оправдано. Не може да бъде използван нито статистическият, нито алтернативният метод, тъй като към момента на последното клане остатъчните количества в мястото на инжектиране са били до 6 пъти по-високи от максимално допустимите граници на остатъчни количества за мускулатура.

От първоначалното проучване на изчерпването на остатъчните количества при прасета CVMP заключава, че бърбекът определя границите при установяване на карентния срок. Но като взема предвид и двете нови проучвания върху изчерпването на остатъчните количества при прасета, CVMP стига до заключението, че ще определи карентния срок според общите данни за изчерпването на остатъчните количества в мястото на инжектиране.

Поради това не могат да бъдат препоръчани карентни срокове при едри преживни животни и при прасетата.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА НА ЛИЦЕНЗИТЕ ЗА УПОТРЕБА

Като има предвид, че:

- Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) разглежда препращането, направено по член 35 от Директива 2001/82/ЕО в интерес на населението по отношение безопасността на потребителя, за националните лицензи за употреба за Suramox 15% LA или сходни имена, посочени в Приложение I;
- CVMP оцени информацията, представена от притежателя на лиценза за употреба в отговор на списъка с въпроси, поставени от CVMP, представената от притежателя на лиценза за употреба аргументация в подкрепа на искането за преразглеждане на становището и посочените от притежателя на лиценза за употреба нови данни за остатъчните количества, поискани от Европейската комисия по време на преразглеждането на становището;
- CVMP счита, че въз основа на представените данни за изчерпване на остатъчните количества, касаещи изчерпването на остатъчни количества амоксицилин при инжекционно приложение, не е било възможно да се установи карентният срок за едри преживни животни и прасета, тъй като:
 - при едри преживни животни концентрациите на остатъчни количества в мястото на инжектиране все още са били над максимално допустимите граници на остатъчни количества към момента на последното клане;
 - при прасетата концентрациите на остатъчни количества в бъбреците все още са били над максимално допустимите граници на остатъчни количества към момента на последното клане;
- Като взема предвид представените данни, CVMP заключава, че установените понастоящем карентни срокове за едри преживни животни и за прасета не могат да установят със сигурност, че хранителните продукти, получени от третирани животни, не съдържат остатъчни количества, които могат да представляват риск за здравето на потребителя;

CVMP препоръчва отмяна на лицензите за употреба за Suramox 15% LA или сходни имена, посочени в Приложение I, който представлява инжекционна суспензия за прасета и едри преживни животни.

За да се отмени прекратяването на лиценза за употреба, ще бъдат необходими данни за изчерпването на остатъчните количества в по-късни моменти от времето, които ще позволят да се установят карентните срокове, както за едрите преживни животни, така и за прасетата.

За да се постигне уеднаквено заключение при установяване на карентните срокове, се препоръчва всички нови проучвания върху изчерпването на остатъчните количества, направени с оглед отмяната на прекратяването на лицензите за употреба, да се представят на CVMP за оценка.