

PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK, ŽIVOČIŠNÝCH DRUHŮ, FREKVENCE A ZPŮSOBŮ PODÁNÍ, DOPORUČENÝCH DÁVEK, OCHRANNÝCH LHŮT A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH ZEMÍCH, KTERÝCH SE TÝKÁ POSTUP PŘEDLOŽENÍ ZÁLEŽITOSTI K POSOUZENÍ

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Vymyšlený název přípravku	Léková forma	Obsah léčivých látek	Živočišný druh	Frekvence a způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Česká republika	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francie	Suramox 15 % LA	Injekční suspenze	150 mg/ml	Skot, prasata	Dvě intramuskulární injekce v intervalu 48 hodin	15 mg amoxicilinu/kg tělesné hmotnosti (odpovídá 1 ml/10 kg)	Maso a droby: Skot: 58 dnů Prasata: 35 dnů Mléko: 2,5 dne
Španělsko ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francie	Stabox 15 % LA	Injekční suspenze	150 mg/ml	Skot, prasata	Dvě intramuskulární injekce v intervalu 48 hodin	15 mg amoxicilinu/kg tělesné hmotnosti (odpovídá 1 ml/10 kg)	Maso a droby: Skot: 58 dnů Prasata: 35 dnů Mléko: 2,5 dne
Itálie	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francie	Stabox 15 % LA	Injekční suspenze	150 mg/ml	Skot, prasata	Dvě intramuskulární injekce v intervalu 48 hodin	15 mg amoxicilinu/kg tělesné hmotnosti (odpovídá 1 ml/10 kg)	Maso a droby: Skot: 58 dnů Prasata: 35 dnů Mléko: 2,5 dne
Francie ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francie	Suramox 15 % LA	Injekční suspenze	150 mg/ml	Skot, prasata	Dvě intramuskulární injekce v intervalu 48 hodin	15 mg amoxicilinu/kg tělesné hmotnosti (odpovídá 1 ml/10 kg)	Maso a droby: Skot: 58 dnů Prasata: 35 dnů Mléko: 2,5 dne

¹ Postup udělení rozhodnutí o registraci není uzavřen

² Referenční členský stát pro postup vzájemného uznávání registrací (*Mutual recognition procedure*, MRP)

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU SURAMOX 15 % LA³

1. Úvod

Suramox 15 % LA obsahuje amoxicilin, což je beta-laktamové antibiotikum náležející do skupiny penicilinů.

Amoxicilin byl dříve hodnocen výborem CVMP spolu s dalšími peniciliny s cílem stanovit maximální limity reziduí (*maximum residue limits*, MRL). Přijatelný denní příjem pro peniciliny však nebyl stanoven. Benzylpenicilin byl posuzován Spojeným výborem expertů FAO/WHO pro potravinářská aditiva (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, JECFA) na jeho 36. zasedání v roce 1990. Bylo hodnoceno několik případů alergických reakcí u člověka po požití potravy obsahující rezidua penicilinu. Zprávy o dalších případech, které nebyly JECFA dostupné, byly rovněž zaznamenány v publikované literatuře. Bylo zřejmé, že rezidua penicilinu vyvolala alergické reakce u spotřebitelů a že některé z těchto reakcí byly závažné.

Pro stanovení maximálních limitů reziduí (MRL) pro peniciliny přijal výbor CVMP stejný přístup jako výbor JECFA. S ohledem na dostupné informace o alergických reakcích při velmi nízkých dávkách doporučil výbor JECFA, aby byl denní příjem benzylpenicilinu z potravy udržován na nejnižší možné hladině a v každém případě pod hodnotou 30 µg původní léčivé látky na osobu. Výbor CVMP stanovil hodnoty MRL tak, aby příjem z veškeré potravy nepřekročil u spotřebitele prahovou hodnotu 30 µg. Hodnoty MRL stanovené výborem CVMP pro benzylpenicilin byly tedy 50 µg/kg pro požitelné tkáně.

Na tomto základě byly výborem CVMP navrženy limity MRL pro amoxicilin a další peniciliny a amoxicilin je nyní uveden v příloze I nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 v souladu s následující tabulkou:

Farmakologicky účinná látka	Indikátorové reziduum	Živočišný druh	Hodnoty MRL	Cílové tkáně	Další ustanovení
Amoxicilin	Amoxicilin	Všechny druhy určené k produkci masa	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Sval Tuk Játra Ledviny Mléko	

2. Vyhodnocení původně předložených studií deplece reziduí

V rámci postupu předložení záležitosti k přezkoumání držitel rozhodnutí o registraci uvedl jednu studii reziduí u skotu a jednu u prasat.

Deseti samcům a deseti samicím skotu (tělesná hmotnost: 184 ± 24 kg) byly podány dvě intramuskulární injekce přípravku Suramox 15 % LA v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/10 kg). První injekce byla podána do svalů na levé části šíje a druhá injekce byla podána o 48 hodin později do pravé strany šíje. Injekční objemy se pohybovaly od 15,0 do 25,9 ml. Skupiny po čtyřech zvířatech (2 samci a 2 samice) byly poráženy 1., 7., 14., 21. a 36. den po podání poslední injekce. Při porážce bylo levé (první) místo vpichu injekce odebráno pro hodnocení lokální tolerance. Kromě toho byly odebrány vzorky svalů (smíšený vzorek svalové tkáně zadní čtvrti/přední čtvrti), tuku (smíšený vzorek tukové tkáně z perineální/omentální části), celá játra, obě ledviny a pravé (poslední) místo aplikace injekce (přibližné rozměry 10 cm v průměru a 6 cm do hloubky). Tyto vzorky byly zmrazeny, homogenizovány a uloženy při teplotě -80°C až do provedení analýzy o 4 až 6 měsíců později (stabilita pro uchovávání byla potvrzena). Všechny vzorky byly analyzovány pro koncentrace amoxicilinu pomocí metody HPLC-UV s navrženým limitem pro kvantifikaci 25 µg/kg pro všechny tkáně.

³ Nebo variací názvu (viz příloha I)
CS

Místa aplikace injekce obsahovala nejvyšší koncentrace reziduí, druhé nejvyšší koncentrace se nacházely v ledvinách. V místě aplikace injekce byly koncentrace amoxicilinu 5 822 až 149 831 µg/kg v den 1, pod limitem kvantifikace až 21 724 µg/kg v den 7, pod limitem kvantifikace do 1 651 µg/kg v den 14, pod limitem kvantifikace do 472 µg/kg v den 21 a pod limitem kvantifikace do 162 µg/kg v den 36.

Deseti samcům a deseti samicím prasat (tělesná hmotnost 42 ± 7 kg) byly podány dvě intramuskulární injekce přípravku Suramox 15 % LA v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/10 kg). První injekce byla podána do svalů na levé části šije a druhá injekce byla podána o 48 hodin později do pravé části šije. Injekční objemy se pohybovaly od 2,88 do 5,52 ml. Skupiny po čtyřech zvířatech (2 samci, 2 samice) byly poráženy 1., 7., 14., 21. a 27. den po podání poslední injekce. Při porážce bylo odebráno levé (první) místo aplikace injekce pro hodnocení lokální tolerance. Kromě toho byly odebrány vzorky svalu (smíšený vzorek svalové tkáně zadní čtvrti/přední čtvrti), kůže + tuku v přirozených rozměrech, celá játra, obě ledviny a pravé (poslední) místo aplikace injekce (přibližné rozměry 10 cm v průměru a 6 cm do hloubky). Tyto vzorky byly zmrazeny, homogenizovány a uloženy při teplotě -80°C do provedení analýzy o 4 až 6 měsíců později; stabilita pro uchování byla potvrzena. Všechny vzorky byly analyzovány pro koncentrace amoxicilinu pomocí HPLC-UV metody s navrženým limitem pro kvantifikaci 25 µg/kg pro všechny tkáně.

Místa aplikace injekce obsahovala nejvyšší koncentrace reziduí, druhé nejvyšší koncentrace se nacházely v ledvinách. Profil odstranění reziduí v ledvinách byl však nepravidelný. V místech aplikace injekcí byly koncentrace amoxicilinu 14 209 až 109 535 µg/kg v den 1, 358 až 5 429 µg/kg v den 7, 182 až 2 816 µg/kg v den 14, pod limitem kvantifikace do 211 µg/kg v den 21 a pod limitem kvantifikace do 38 µg/kg v den 27. V ledvinách byly koncentrace amoxicilinu 5 446 až 9 896 µg/kg v den 1, 45 až 811 µg/kg v den 7, pod limitem kvantifikace v den 14, pod limitem kvantifikace do 180 µg/kg v den 21 a pod limitem kvantifikace do 62 µg/kg v den 27.

2.1 Výpočet ochranných lhůt pro přípravek Suramox 15 % LA

Držitel rozhodnutí o registraci původně poskytl údaje o reziduích u skotu a prasat, kterým byl podáván posuzovaný přípravek při doporučených dávkách. Údaje získané z těchto studií však v tomto stadiu neumožňují stanovit ochranné lhůty pro skot nebo prasata s požadovanou úrovní spolehlivosti.

U skotu bylo místo aplikace injekce bráno jako tkáň ke stanovení ochranné lhůty, přičemž koncentrace reziduí amoxicilinu v místě aplikace injekce byly stále vyšší než MRL v okamžiku poslední porážky. Ani statistický (rozsáhlá extrapolace) ani alternativní přístup (hodnoty nad MRL v posledním časovém bodě) nemohly být u poskytnutých údajů použity, a tudíž nemohla být nastavena ochranná lhůta podle pokynu „*Metodická poznámka: Přístup k harmonizaci ochranných lhůt*“ (EMEA/CVMP/036/95-FINAL). Kromě toho byly údaje získány od zvířat, která měla tělesnou hmotnost přibližně 200 kg a která dostala pouze jednu injekci, což není bezpodmínečně reprezentativní pro těžší zvířata vyžadující vícečetné injekce. Mimoto nebyla analytická metoda stanovení reziduí dostatečně validována.

Pro prasata s tělesnou hmotností 40–50 kg bylo možné odvodit ochrannou lhůtu 35 dnů podle reziduí v místě aplikace injekce. Rezidua v ledvinách však vykazovala nepravidelný degradační profil a koncentrace nad MRL byly nadále pozorovány v okamžiku poslední porážky. Ledviny byly tudíž považovány za tkáň určující ochrannou lhůtu. Dostupné údaje neumožňují stanovení spolehlivé ochranné lhůty na základě reziduí v ledvinách ani statisticky, ani alternativní metodou.

3. Přezkoumání stanoviska

V podrobném zdůvodnění přezkoumání stanoviska držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že tři z osmi vzorků ledvin s koncentrací amoxicilinu přesahující MRL v den 21 a 27 po posledním podání přípravku je vzhledem k abnormálnímu kinetickému profilu odstranění reziduí třeba považovat za artefakty.

Pokud by zjištění koncentrací amoxicilinu přesahujících MRL ve dvou časových bodech po zřejmém jasném výsledku v den 14 mohlo být považováno za artefakt, bylo by rovněž možné argumentovat nevěrohodností výsledků získaných právě v den 14. Vzhledem k tomu, že studie splňovala požadavky správné laboratorní praxe (GLP) a že byly v jejím průběhu zjištěny hned tři „pozitivní“ vzorky, výbor CVMP nemůže zmíněné výsledky jednoduše nezohlednit.

Držitel rozhodnutí o registraci dále uvedl, že použitá metoda pravděpodobně nebyla dostatečně robustní, a citoval v této souvislosti nedávno zveřejněnou publikaci, v níž je jako předpoklad pro zlepšení výtěžnosti metody zmiňována potřeba provedení deproteinizačních kroků. Za předpokladu, že argument držitele rozhodnutí o registraci je opodstatněný a vědecky podložený a že tedy metoda měla pro zlepšení výtěžnosti zahrnovat ještě dodatečné pročištění vzorku, vyvstala slabá stránka tohoto argumentu - pak by totiž bylo možné zpochybnit výsledky u všech vzorků. Použitá metoda byla navíc ověřena na obohacených vzorcích. Jelikož takto získané údaje byly v mezích přijatých specifikací, výbor CVMP nemohl souhlasit s tím, že by bylo na místě zjištění přesahující MRL jednoduše odmítnout jako artefakty.

Držitel rozhodnutí o registraci dále uvedl, že použitá fluorimetrická metoda byla schopná odhalit také rezidua produktů rozkladu amoxicilinu, a tudíž že zaznamenané koncentrace tedy mohou být přeceňovány. Jelikož byla použita ověřená a náležitě kontrolovaná metoda, výbor CVMP nepovažoval za vhodné prohlásit tuto metodu za neplatnou, a přitom hájit její platnost u všech ostatních výsledků.

4. Vyhodnocení nových údajů v souvislosti s žádostí o přezkoumání stanoviska vzneseného Evropskou komisí

Během postupu opětovného posouzení stanoviska byla předložena jedna nová studie GLP u skotu a dvě doplňující GLP studie reziduí u prasat.

Bylo poraženo 16 kusů skotu po 7, 14, 46 a 57 dnech od ukončení léčby přípravkem Suramox. Ve všech případech byly hodnoty reziduí zjištěné ve svalech, tuku a játrech pod hodnotami MRL. Hodnoty reziduí v místech vpichu byly vysoké a i ve vzorku pořízeném po 57 dnech ještě stále až pětinašobně přesahovaly hodnoty MRL pro svaly.

Bylo poraženo 16 kusů prasat po 7, 14, 21 a 27 dnech od ukončení léčby přípravkem Suramox. Ve všech případech byly hodnoty reziduí zjištěné ve svalech, tuku a játrech pod hodnotami MRL. Hodnoty reziduí v ledvinách se po 7 dnech pohybovaly od hodnot pod hranici kvantifikace až po 150 µg/kg, přičemž v později pořízených vzorcích byly pod hranici kvantifikace. Hodnoty reziduí v místech vpichu byly vysoké a i ve vzorku pořízeném po 27 dnech ještě stále až pětinašobně přesahovaly hodnoty MRL pro svaly.

V rámci doplňující studie bylo poraženo osm kusů prasat po 30 a 36 dnech od ukončení léčby přípravkem Suramox. Zkoumaly se pouze hodnoty reziduí v místech vpichu. Zaznamenané výsledky vykazaly hodnoty reziduí pod úrovní MRL pro svaly ve všech časových bodech, pouze u jednoho zvířete se v nejpozději pořízeném vzorku objevila koncentrace šestinašobně převyšující MRL pro svaly. U jednoho zvířete nebyl nahlášen výsledek zjištěný po 30 dnech.

5. Stanovení ochranné lhůty na základě zvážení všech dostupných studií reziduí pro prasata a skot

Držitel rozhodnutí o registraci v souvislosti s předložením nové studie reziduí pro skot navrhl ochrannou lhůtu v délce 96 dnů, a to na základě použití statistické metody. Nicméně při ústním vysvětlení před výborem CVMP ohledně nově předložených údajů držitel rozhodnutí o registraci souhlasil, že ochranné lhůty pro skot na základě dostupných údajů nelze stanovit.

Výbor CVMP došel k závěru, že na základě nově předložené studie nebylo možné použít statistickou metodu. Rovněž alternativní metodu nebylo možné použít, neboť koncentrace reziduí v místě vpichu v posledním pořízeném vzorku až pětinašobně přesahovaly hodnoty MRL pro svaly.

Držitel rozhodnutí o registraci v souvislosti s předložením nové studie reziduí pro prasata navrhl ochrannou lhůtu v délce 38 dnů, a to na základě dvou poskytnutých studií.

Výbor CVMP vzal na vědomí, že držitel rozhodnutí o registraci při výpočtu ochranné lhůty vyloučil dvě pozorování jako mimořádné hodnoty. Výbor CVMP došel k závěru, že takový krok nebyl vědecky podložen. Nebylo možné použít statistickou ani alternativní metodu, neboť koncentrace reziduí v místě vpichu v posledním pořízeném vzorku až šestinašobně přesahovaly hodnoty MRL pro svaly.

Na základě původní studie deplece reziduí výbor CVMP došel k závěru, že limitující tkání pro stanovení ochranné lhůty jsou ledviny. Po zohlednění dvou nových studií deplece reziduí u prasat však výbor CVMP usoudil, že z dostupných údajů vyplývá, že ochranná lhůta bude stanovena na základě deplece reziduí v místě vpichu.

Z tohoto důvodu nebylo možné doporučit ochranné lhůty pro skot a prasata.

ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP vzal v potaz řízení dle článku 35 směrnice 2001/82/ES v zájmu Společenství z hlediska bezpečnosti uživatelů v rámci vnitrostátních rozhodnutí o registraci přípravku Suramox 15 % LA nebo variant tohoto názvu (viz příloha I),
- výbor CVMP vyhodnotil informace, které držitel rozhodnutí o registraci poskytl jako odpověď na seznam otázek schválených výborem, argumenty, které držitel rozhodnutí poskytl na podporu své žádosti o přezkoumání stanoviska, a nové údaje o reziduích poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci v průběhu přezkoumání stanoviska výboru, které si vyžádala Evropská komise,
- výbor CVMP usoudil, že na základě poskytnutých údajů o odstranění reziduí týkajících se odstranění reziduí amoxicilinu při injekční aplikaci nebylo možné stanovit ochrannou lhůtu pro skot a prasata, jelikož:
 - o u skotu byla koncentrace reziduí v místě aplikace injekce v okamžiku poslední porážky stále nad úrovní MRL,
 - o u prasat byla koncentrace reziduí v ledvinách v okamžiku poslední porážky stále nad úrovní MRL,
- výbor CVMP po posouzení poskytnutých údajů dospěl k závěru, že ochranné lhůty pro skot a prasata schválené v současné době jsou nedostatečné pro zajištění toho, že potraviny získané z léčených zvířat neobsahují rezidua, která by mohla pro spotřebitele představovat zdravotní riziko,

výbor CVMP doporučuje, aby rozhodnutí o registraci přípravku s názvem Suramox 15 % LA nebo variací tohoto názvu (viz příloha I) v lékové formě injekční suspenze pro prasata a skot bylo pozastaveno.

Za účelem zrušení tohoto pozastavení bude zapotřebí předložit údaje o depleci reziduí z pozdějších časových bodů, aby bylo možno stanovit ochranné lhůty pro maso a droby skotu a prasat.

Pro zajištění jednotného závěru ohledně stanovení ochranných lhůt se velmi doporučuje předložit výboru CVMP k posouzení jakékoli nové studie deplece reziduí za účelem zrušení pozastavení registrace.