

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΙΣ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ, ΤΟΥΣ ΧΡΟΝΟΥΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ ΠΟΥ ΑΦΟΡΑ Η ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Έπινοηθείσα ονομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής (Κρέας και γάλα)
Τσεχική Δημοκρατία	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Ενέσιμο εναιώρημα	150 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι	Δύο ενδομυϊκές ενέσεις σε διάστημα 48 ωρών	15 mg αμοξικιλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1ml/10 kg)	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: Βοοειδή: 58 ημέρες Χοίροι: 35 ημέρες Γάλα: 2,5 ημέρες
Ισπανία ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Ενέσιμο εναιώρημα	150 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι	Δύο ενδομυϊκές ενέσεις σε διάστημα 48 ωρών	15 mg αμοξικιλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1ml/10 kg)	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: Βοοειδή: 58 ημέρες Χοίροι: 35 ημέρες Γάλα: 2,5 ημέρες
Ιταλία	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Ενέσιμο εναιώρημα	150 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι	Δύο ενδομυϊκές ενέσεις σε διάστημα 48 ωρών	15 mg αμοξικιλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1ml/10 kg)	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: Βοοειδή: 58 ημέρες Χοίροι: 35 ημέρες Γάλα: 2,5 ημέρες
Γαλλία ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Ενέσιμο εναιώρημα	150 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι	Δύο ενδομυϊκές ενέσεις σε διάστημα 48 ωρών	15 mg αμοξικιλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1ml/10 kg)	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: Βοοειδή: 58 ημέρες Χοίροι: 35 ημέρες Γάλα: 2,5 ημέρες

¹ Εκκρεμεί η άδεια κυκλοφορίας

² Κράτος μέλος αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ SURAMOX 15% LA

1. Εισαγωγή

Το Suramox 15% LA περιέχει αμοξικιλίνη, η οποία είναι βήτα λακταμικό αντιβιοτικό που ανήκει στην κατηγορία των πενικιλινών.

Η αμοξικιλίνη αξιολογήθηκε στο παρελθόν από την CVMP ταυτόχρονα με άλλες πενικιλίνες για τη θέσπιση ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ). Ωστόσο, δεν καθορίστηκε αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) για τις πενικιλίνες. Η βενζυλοπενικιλίνη εξετάστηκε από την κοινή επιτροπή εμπειρογνομόνων της υπηρεσίας τροφίμων και γεωργίας και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα πρόσθετα των τροφίμων (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA) στην 36^η συνεδρίασή της το 1990. Επανεξετάστηκαν πολλές περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων σε ανθρώπους μετά από την πρόσληψη τροφής που περιείχε κατάλοιπα πενικιλίνης. Περαιτέρω περιπτώσεις είχαν επίσης αναφερθεί στην εκδοθείσα βιβλιογραφία, οι οποίες δεν ήταν διαθέσιμες στη JECFA. Ήταν φανερό ότι κατάλοιπα πενικιλίνης προκάλεσαν αλλεργικές αντιδράσεις σε καταναλωτές και ότι κάποιες από τις αντιδράσεις αυτές ήταν σοβαρές.

Κατά τη θέσπιση των ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ) για τις πενικιλίνες, η CVMP υιοθέτησε την ίδια προσέγγιση με την κοινή επιτροπή εμπειρογνομόνων της υπηρεσίας τροφίμων και γεωργίας και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα πρόσθετα των τροφίμων (JECFA). Έχοντας υπόψη περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων σε πολύ χαμηλές δόσεις, η JECFA εισηγήθηκε τη διατήρηση της ημερήσιας πρόσληψης βενζυλοπενικιλίνης στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα και, σε κάθε περίπτωση, σε επίπεδα χαμηλότερα των 30 µg του αρχικού φαρμάκου κατ' άτομο. Η CVMP θέσπισε αντίστοιχα ΑΟΚ ώστε η πρόσληψη των καταναλωτών από όλες τις τροφές να μην ξεπερνά το κατώφλι των 30 µg. Έτσι, τα ΑΟΚ που θεσπίστηκαν από την CVMP για τη βενζυλοπενικιλίνη ήταν 50 µg/kg για τους βρώσιμους ιστούς.

Βάσει αυτών, προτάθηκαν από την CVMP ανώτατα όρια καταλοίπων για την αμοξικιλίνη και άλλες πενικιλίνες και, πλέον, η αμοξικιλίνη περιλαμβάνεται στο Παράρτημα Ι του κανονισμού του Συμβουλίου αριθ. (ΕΟΚ) 2377/90, σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Φαρμακολογικός δραστικό συστατικό	Κατάλοιπο-δείκτης	Ζωικό είδος	ΑΟΚ	Ιστοί-στόχοι	Άλλες διατάξεις
Αμοξικιλίνη	Αμοξικιλίνη	Όλα τα είδη παραγωγής τροφίμων	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Μύες Λιπώδεις ιστοί Ήπαρ Νεφροί Γάλα	

2. Αξιολόγηση των μελετών μείωσης των καταλοίπων που υποβλήθηκαν αρχικά

Για τους σκοπούς της διαδικασίας παραπομπής, ο ΚΑΚ παρουσίασε μία μελέτη για τα κατάλοιπα σε βοοειδή και μία σε χοίρους.

Στα βοοειδή, δύο ενέσεις Suramox 15% LA χορηγήθηκαν ενδομυϊκά σε δέκα αρσενικά και δέκα θηλυκά ζώα (με σωματικό βάρος 184 ± 24 kg) σε δόση 15 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml ανά 10 kg). Η πρώτη ένεση χορηγήθηκε στους μύες της αριστερής πλευράς του λαιμού· η δεύτερη ένεση χορηγήθηκε 48 ώρες αργότερα στη δεξιά πλευρά του λαιμού. Ο όγκος του ενέσιμου διαλύματος κυμάνθηκε από 15,0 έως 25,9 ml. Ομάδες 4 ζώων (2 αρσενικών και 2 θηλυκών) σφαγιάστηκαν κατά την 1^η, 7^η, 14^η, 21^η και 36^η ημέρα μετά από τη χορήγηση της τελευταίας ένεσης. Κατά τη σφαγή, το αριστερό (πρώτο) σημείο της ένεσης ελήφθη προς αξιολόγηση της τοπικής ανεκτικότητας. Επιπρόσθετα, ελήφθησαν δείγματα μυός (μικτό δείγμα μυϊκού ιστού από το οπίσθιο/εμπρόσθιο τμήμα του ζώου), λιπώδους ιστού (μικτό δείγμα περινεφρικού/σπλαχνικού λιπώδους ιστού), ολόκληρο το ήπαρ, και οι δύο νεφροί, καθώς και το δεξιό (τελικό) σημείο της ένεσης (κατά προσέγγιση τμήματα διαστάσεων 10 cm. σε διάμετρο και 6 cm. σε βάθος). Τα δείγματα αυτά ψύχθηκαν, ομογενοποιήθηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -80°C έως ότου αναλυθούν 4 έως 6 μήνες αργότερα (η

σταθερότητα αποθήκευσης επιβεβαιώθηκε). Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν ως προς τις συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης με χρήση μεθόδου φασματομετρίας (HPLC-UV) με ζητούμενο όριο ποσοτικοποίησης 25 µg/kg για το σύνολο των ιστών.

Τα σημεία της ένεσης περιείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις καταλοίπων, ακολουθούμενα από τους νεφρούς. Στα σημεία της ένεσης, οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης ήταν 5822 έως 149831 µg/kg κατά την ημέρα 1, κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 21724 µg/kg κατά την ημέρα 7, κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 1651 µg/kg κατά την ημέρα 14, κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 472 µg/kg κατά την ημέρα 21 και κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 162 µg/kg κατά την ημέρα 36.

Στους χοίρους, δύο ενέσεις Suramox 15% LA χορηγήθηκαν ενδομυϊκά σε δέκα αρσενικά και δέκα θηλυκά ζώα (με σωματικό βάρος 42 ± 7 kg) σε δόση 15 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml ανά 10 kg). Η πρώτη ένεση χορηγήθηκε στους μύες της αριστερής πλευράς του λαιμού· η δεύτερη ένεση χορηγήθηκε 48 ώρες αργότερα στη δεξιά πλευρά του λαιμού. Ο όγκος του ενέσιμου διαλύματος κυμάνθηκε από 2,88 έως 5,52 ml. Ομάδες 4 ζώων (2 αρσενικών, 2 θηλυκών) σφαγιάστηκαν κατά την 1^η, 7^η, 14^η, 21^η και 27^η ημέρα μετά από την τελευταία ένεση. Κατά τη σφαγή, το αριστερό (πρώτο) σημείο της ένεσης ελήφθη προς αξιολόγηση της τοπικής ανεκτικότητας. Επιπρόσθετα, ελήφθησαν δείγματα μυός (μικτό δείγμα μυϊκού ιστού από το οπίσθιο/εμπρόσθιο τμήμα του ζώου), δέρματος και λιπώδους ιστού σε φυσικές αναλογίες, ολόκληρο το ήπαρ, και οι δύο νεφροί, καθώς και το δεξιό (τελικό) σημείο της ένεσης (κατά προσέγγιση τμήματα διαστάσεων 10 cm. σε διάμετρο και 6 cm. σε βάθος). Τα δείγματα αυτά ψύχθηκαν, ομογενοποιήθηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -80°C έως ότου αναλυθούν 4 έως 6 μήνες αργότερα· η σταθερότητα αποθήκευσης επιβεβαιώθηκε. Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν ως προς τις συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης με χρήση μεθόδου φασματομετρίας (HPLC-UV) (HPLC-fluorescence για το ήπαρ) με ζητούμενο όριο ποσοτικοποίησης 25 µg/kg για το σύνολο των ιστών.

Τα σημεία της ένεσης περιείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις καταλοίπων, ακολουθούμενα από τους νεφρούς. Ωστόσο, το προφίλ μείωσης των καταλοίπων στους νεφρούς υποδείκνυε μη κανονικό προφίλ. Στα σημεία χορήγησης της ένεσης, οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης ήταν 14209 έως 109535 µg/kg κατά την ημέρα 1, 358 έως 5429 µg/kg κατά την ημέρα 7, 182 έως 2816 µg/kg κατά την ημέρα 14, κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 211 µg/kg κατά την ημέρα 21 και κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 38 µg/kg κατά την ημέρα 27. Στους νεφρούς, οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης ήταν 5446 έως 9896 µg/kg κατά την ημέρα 1, 45 έως 811 µg/kg κατά την ημέρα 7, κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης κατά την ημέρα 14, κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 180 µg/kg κατά την ημέρα 21 και κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 62 µg/kg κατά την ημέρα 27.

2.1 Υπολογισμός των χρόνων αναμονής για το Suramox 15% LA

Ο ΚΑΚ παρείχε αρχικά δεδομένα επί των καταλοίπων στα βοοειδή και τους χοίρους χρησιμοποιώντας το υπό μελέτη προϊόν στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Ωστόσο, τα δεδομένα που προέκυψαν από τις μελέτες αυτές δεν επιτρέπουν, επί του παρόντος, τον καθορισμό χρόνων αναμονής για τα βοοειδή ή τους χοίρους με το επιθυμητό επίπεδο αξιοπιστίας.

Για τα βοοειδή, το σημείο της ένεσης αποτέλεσε τον ιστό που καθόριζε το χρόνο αναμονής και οι συγκεντρώσεις καταλοίπων αμοξικιλίνης στα σημεία της ένεσης ήταν ακόμα πάνω από το ΑΟΚ κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής. Ούτε η στατιστική (ευρεία παρεκβολή) ούτε η εναλλακτική προσέγγιση (τιμές πάνω από το ΑΟΚ κατά το τελευταίο χρονικό σημείο) δεν μπόρεσε να εφαρμοστεί στα δεδομένα που παρασχέθηκαν, οπότε δεν ήταν εφικτός ο καθορισμός χρόνου αναμονής σύμφωνα με το «επεξηγηματικό σημείωμα: Προσέγγιση της εναρμόνισης των χρόνων αναμονής» (EMEA/CVMP/036/95-FINAL). Επιπρόσθετα, τα δεδομένα προέκυψαν από ζώα που ζύγιζαν 200 κιλά κατά προσέγγιση και στα οποία χορηγήθηκε μόνο μία ένεση ανά δόση, κάτι που δεν είναι απαραίτητα αντιπροσωπευτικό για ζώα μεγαλύτερου βάρους που απαιτούν χορήγηση πολλαπλών ενέσεων. Περαιτέρω, η αναλυτική μέθοδος για τον καθορισμό των καταλοίπων δεν έχει επικυρωθεί επαρκώς.

Για χοίρους βάρους 40-50 κιλών, κατέστη εφικτός ο καθορισμός χρόνου αναμονής, της τάξης των 35 ημερών, βάσει των καταλοίπων στο σημείο χορήγησης της ένεσης. Ωστόσο, τα κατάλοιπα στους νεφρούς έδειξαν μη κανονικό προφίλ μείωσης ενώ συγκεντρώσεις πάνω από το ΑΟΚ παρατηρούνταν ακόμα κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής. Έτσι, οι νεφροί θεωρήθηκαν ως ο ιστός που καθορίζει τον χρόνο αναμονής. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν επέτρεψαν τον καθορισμό αξιόπιστου χρόνου αναμονής με βάση τα κατάλοιπα στους νεφρούς ούτε μέσω της στατιστικής ούτε μέσω της εναλλακτικής μεθόδου.

3. Επανεξέταση της γνώμης

Στους λεπτομερείς λόγους για την επανεξέταση της γνώμης, ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι τρία από τα οχτώ δείγματα νεφρών στα οποία παρατηρήθηκαν συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης υψηλότερες του ΑΟΚ την 21^η και την 27^η ημέρα, μετά από την τελευταία χορήγηση ένεσης, πρέπει να θεωρηθούν τεχνητά προϊόντα εξαιτίας του μη φυσιολογικού κινητικού προφίλ μείωσης καταλοίπων.

Ενώ τα πορίσματα σχετικά με τις συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης άνω του ΑΟΚ σε δύο χρονικά σημεία, κατόπιν ενός φαινομενικά σαφούς αποτελέσματος, μπορούν να αποτελούν τεχνητό προϊόν, θα μπορούσε να υποστηρίξει κανείς ότι τα αποτελέσματα της 14^{ης} ημέρας αποδείχτηκαν αναξιόπιστα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP), η CVMP δεν μπορεί να απορρίψει αβασάνιστα τα εν λόγω αποτελέσματα, κυρίως διότι εντοπίστηκαν συνολικά τρία «θετικά» δείγματα.

Ο ΚΑΚ υποστήριξε επίσης ότι η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε πιθανώς να μην ήταν αρκετά ισχυρή και αναφέρθηκε σε πρόσφατη δημοσίευση στην οποία διατυπώνεται η ανάγκη να εισαχθούν στάδια απολευκώματος, προκειμένου να υπάρξει βελτίωση της μεθόδου ανάκτησης. Υποθέτοντας ότι ο ΚΑΚ διαθέτει ένα έγκυρο επιστημονικό επιχείρημα και ότι συνεπώς στη μέθοδο πρέπει να περιληφθεί ένα επιπλέον στάδιο εκκαθάρισης για τη βελτίωση της ανάκτησης, η αδυναμία αυτού του επιχειρήματος έγκειται στο ότι όλα τα αποτελέσματα των δειγμάτων μπορούν συνεπώς να υποτιμηθούν. Επιπλέον, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε επικυρώθηκε βάσει κλίμακας με τη χρήση εμβολιασμένων δειγμάτων. Καθώς τα δεδομένα επικύρωσης συμμορφώνονται προς προδιαγραφές οι οποίες είναι αποδεκτές, η CVMP δεν συμφώνησε με την απόρριψη των αποτελεσμάτων άνω του ΑΟΚ ως τεχνητών προϊόντων.

Τέλος, ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι η φθορισμομετρική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ικανή να ανιχνεύσει κατάλοιπα προϊόντων αποσύνθεσης αμοξικιλίνης και, συνεπώς, οι συγκεντρώσεις που αναφέρθηκαν ενδεχομένως να έχουν υπερτιμηθεί. Καθώς χρησιμοποιήθηκε μια έγκυρη μέθοδος με κατάλληλους μάρτυρες, η CVMP δεν θεώρησε ότι πρέπει να την καταστήσει άκυρη ενώ υποστηρίζει την εγκυρότητά της για όλα τα υπόλοιπα αποτελέσματα.

4. Αξιολόγηση νέων πρόσθετων δεδομένων που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αίτησης επανεξέτασης από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης της γνώμης, υποβλήθηκαν μία νέα μελέτη ορθής εργαστηριακής πρακτικής σε βοοειδή και δύο συμπληρωματικές μελέτες ορθής εργαστηριακής πρακτικής για κατάλοιπα σε χοίρους.

Δεκαέξι βοοειδή σφαγιάστηκαν την 7^η, 14^η, 46^η και 57^η ημέρα μετά από τη θεραπεία με Suramox. Τα κατάλοιπα που ανιχνεύθηκαν στους μύες, στο λιπώδη ιστό, το ήπαρ και τους νεφρούς ήταν κάτω από το ΑΟΚ, σε όλα τα χρονικά σημεία σφαγής. Τα κατάλοιπα όμως στα σημεία χορήγησης της ένεσης ήταν υψηλά ακόμη και κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής, σε βαθμό μάλιστα έως και 5 φορές υψηλότερα από το ΑΟΚ στους μύες.

Δεκαέξι χοίροι σφαγιάστηκαν την 7^η, 14^η, 21^η και 27^η ημέρα μετά από τη θεραπεία με Suramox. Τα κατάλοιπα που ανιχνεύθηκαν στους μύες, στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ ήταν κάτω από το ΑΟΚ, σε όλα τα χρονικά σημεία. Τα κατάλοιπα στους νεφρούς κυμαίνονταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης έως 150 μg/kg κατά την ημέρα 7 και ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία σφαγής. Τα κατάλοιπα στα σημεία χορήγησης της ένεσης ήταν υψηλά ακόμη και κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής, σε βαθμό μάλιστα έως και 5 φορές υψηλότερα από το ΑΟΚ στους μύες.

Σε μία συμπληρωματική μελέτη σφαγιάστηκαν 8 χοίροι την 30^η και 36^η ημέρα μετά από τη θεραπεία με Suramox. Κατάλοιπα ανιχνεύθηκαν μόνο στο σημείο χορήγησης της ένεσης. Τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν κατέδειξαν τιμές καταλοίπων κάτω από το ΑΟΚ στους μύες σε όλα τα χρονικά σημεία, εκτός από 1 ζώο, στο τελευταίο χρονικό σημείο, το οποίο παρουσίασε συγκέντρωση 6 φορές υψηλότερη από το ΑΟΚ στον μύε. Για ένα ζώο το αποτέλεσμα της συγκέντρωσης κατά την ημέρα 30 δεν αναφέρθηκε.

5. Προσδιορισμός του χρόνου αναμονής έπειτα από την εξέταση όλων των διαθέσιμων μελετών για κατάλοιπα σε χοίρους και βοοειδή

Ο ΚΑΚ με την υποβολή των νέων μελετών για κατάλοιπα σε βοοειδή, πρότεινε ως χρόνο αναμονής 96 ημέρες βασιζόμενος στη στατιστική μέθοδο. Όμως, κατά την παράθεση προφορικών εξηγήσεων στην επιτροπή σχετικά με τα νέα δεδομένα, ο ΚΑΚ συμφώνησε ότι οι χρόνοι αναμονής για τα βοοειδή δεν μπορούσαν να προσδιορισθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Η CVMP έκρινε ότι η στατιστική μέθοδος δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με τα δεδομένα που προέκυπταν από τις νέες μελέτες. Εναλλακτική μέθοδος δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί καθώς κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής η συγκέντρωση καταλοίπων στο σημείο χορήγησης της ένεσης ήταν έως και 5 φορές υψηλότερη από το ΑΟΚ στους μύες.

Ο ΚΑΚ με την υποβολή των νέων μελετών για κατάλοιπα σε χοίρους πρότεινε ως χρόνο αναμονής 38 ημέρες βασιζόμενος στις δύο μελέτες που παρουσίασε.

Η CVMP επεσήμανε ότι ο ΚΑΚ, κατά τον υπολογισμό του χρόνου αναμονής, απέκλεισε δύο αποτελέσματα ως ακραία. Η CVMP έκρινε ότι ο εν λόγω αποκλεισμός δεν ήταν επιστημονικά τεκμηριωμένος. Καμία από τις δύο μεθόδους, στατιστική ή εναλλακτική, δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί καθώς κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής τα κατάλοιπα στο σημείο χορήγησης της ένεσης ήταν έως και 6 φορές υψηλότερα από το ΑΟΚ στους μύες.

Από την αρχική μελέτη μείωσης των καταλοίπων σε χοίρους, η CVMP έκρινε ότι ήταν οι νεφροί ως ο περιοριστικός ιστός που καθορίζει το χρόνο αναμονής. Όμως, λαμβανομένων υπόψη των δύο νέων μελετών για τη μείωση των καταλοίπων σε χοίρους, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το σύνολο των δεδομένων καταδεικνύει ότι η μείωση των καταλοίπων στο σημείο χορήγησης της ένεσης θα καθορίσει το χρόνο αναμονής.

Για το λόγο αυτό, η επιτροπή δεν μπορεί να εγκρίνει τους χρόνους αναμονής για βοοειδή και χοίρους.

ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP έκρινε ότι η διαδικασία παραπομπής που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/EK, εμπίπτει στο πλαίσιο του κοινοτικού ενδιαφέροντος, σχετικά με την ασφάλεια των καταναλωτών και αφορά τις εθνικές άδειες κυκλοφορίας για το Suramox 15% LA ή τις παραλλαγές της ονομασίας αυτής κατά τα αναφερόμενα στο Παράρτημα I,
- η CVMP αξιολόγησε τις πληροφορίες που παρείχε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, σε απάντηση του καταλόγου ερωτημάτων που συμφωνήθηκε από την CVMP και της τεκμηρίωσης που παρείχε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προς υποστήριξη του αιτήματός του για επανεξέταση της γνώμης της επιτροπής και των νέων στοιχείων για τα κατάλοιπα που υπέβαλε ο ΚΑΚ κατά την επανεξέταση της γνώμης που αιτήθηκε η Ευρωπαϊκή Επιτροπή,
- η CVMP θεώρησε ότι βάσει των στοιχείων μείωσης των καταλοίπων που παρασχέθηκαν σχετικά με τη μείωση καταλοίπων αμοξικιλίνης όταν χορηγείται με ένεση δεν κατέστη δυνατόν να καθοριστεί χρόνος αναμονής για τα βοοειδή και τους χοίρους καθώς:
 - ο στα βοοειδή, η συγκέντρωση καταλοίπων στο σημείο της ένεσης εξακολουθούσε να υπερβαίνει το ΑΟΚ κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής,
 - ο στους χοίρους, η συγκέντρωση καταλοίπων στους νεφρούς εξακολουθούσε να υπερβαίνει το ΑΟΚ κατά το τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής,
- η CVMP, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που παρασχέθηκαν έκρινε ότι οι τρέχοντες εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής για τα βοοειδή και τους χοίρους είναι ανεπαρκείς προκειμένου να διασφαλίσουν ότι τα τρόφιμα που παράγονται από το ζώο το οποίο υποβλήθηκε σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνα για την υγεία των καταναλωτών,

η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Suramox 15% LA ή παραλλαγών της συγκεκριμένης ονομασίας, που παρουσιάζεται ως ενέσιμο εναιώρημα για χοίρους και βοοειδή, κατά τα αναφερόμενα στο Παράρτημα I.

Για να εξεταστεί η άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας πρέπει να υποβληθούν δεδομένα μείωσης των καταλοίπων σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία τα οποία θα επιτρέπουν τον καθορισμό χρόνων αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς βοοειδών και χοίρων.

Για τη διασφάλιση ενός εναρμονισμένου πορίσματος επί του καθορισμού των χρόνων αναμονής, οι νέες μελέτες καταλοίπων που προορίζονται για την τεκμηρίωση της άρσης αναστολής των αδειών κυκλοφορίας πρέπει να υποβληθούν προς αξιολόγηση στην CVMP.