

LISA I

**ESILDISEGA SEOTUD RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE,
LOOMALIIKIDE, MANUSTAMISSAGEDUSE JA -VIISIDE, SOOVITUSLIKE ANNUSTE,
KEELUAEGADE JA ASJAOMASTES LIKMESRIIKIDES MÜÜGILOA HOIDJATE
LOETELU**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Tšehhi Vabariik	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Süstesuspensioon	150 mg/ml	Veis, siga	Kaks lihasesisest süsti 48-tunnise intervalliga	15 mg amoksitsilliini kehakaalu kg kohta (vastab 1 ml/10 kg)	Liha ja rups: Veis: 58 päeva Siga: 35 päeva Piim: 2,5 päeva
Hispaania ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Süstesuspensioon	150 mg/ml	Veis, siga	Kaks lihasesisest süsti 48-tunnise intervalliga	15 mg amoksitsilliini kehakaalu kg kohta (vastab 1 ml/10 kg)	Liha ja rups: Veis: 58 päeva Siga: 35 päeva Piim: 2,5 päeva
Itaalia	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Süstesuspensioon	150 mg/ml	Veis, siga	Kaks lihasesisest süsti 48-tunnise intervalliga	15 mg amoksitsilliini kehakaalu kg kohta (vastab 1 ml/10 kg)	Liha ja rups: Veis: 58 päeva Siga: 35 päeva Piim: 2,5 päeva
Prantsusmaa ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Süstesuspensioon	150 mg/ml	Veis, siga	Kaks lihasesisest süsti 48-tunnise intervalliga	15 mg amoksitsilliini kehakaalu kg kohta (vastab 1 ml/10 kg)	Liha ja rups: Veis: 58 päeva Siga: 35 päeva Piim: 2,5 päeva

¹ Müügiloa väljaandmine menetluses.

² Vastastikuse tunnustamise menetluse viiteliikmesriik

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE PEATAMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

SURAMOX 15% LA³ TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

Suramox 15% LA sisaldab amoksitsilliini, mis on penitsilliinide rühma kuuluv beetalaktaam-antibiootikum.

Veterinaarravimite komitee on varem hinnanud amoksitsilliini koos teiste penitsilliinidega ravimijääkide piirnormide kindlaksmääramiseks, kuid penitsilliinide aktsepteeritavat päevaannust ei ole kindlaks määratud. Bensüülpenitsilliini käsitles FAO/WHO ühine lisaainete ekspertkomisjon (JECFA) oma 36. koosolekul 1990. aastal. Vaadati läbi mitu allergiliste reaktsioonide juhtu inimestel, mis olid tekkinud pärast penitsilliinijääke sisaldanud toiduainete tarbimist. Avaldatud kirjanduses oli mainitud ka teisi juhtumeid, mille kohta JECFA-l andmed puudusid. Oli selge, et penitsilliinijäägid on põhjustanud tarbijatel allergilisi reaktsioone, millest mõni on olnud raske.

Veterinaarravimite komitee järgis penitsilliinide suhtes ravimijääkide piirnormide kehtestamisel sama lähenemisviisi kui FAO/WHO ühine lisaainete ekspertkomisjon (JECFA). Olles teadlik väga väikeste annuste järel tekkinud allergiliste reaktsioonide juhtudest, soovitas JECFA hoida toiduga tarbitava bensüülpenitsilliini päevaannuse võimalikult madala, igal juhul alla 30 µg lähteravimit inimese kohta. Veterinaarravimite komitee kehtestas sellise ravimijääkide piirnormi, et kõikidest toiduainetest saadav üldkogus ei ületaks 30 µg läve. Seega kehtestas veterinaarravimite komitee bensüülpenitsilliini ravimijääkide piirnormiks söödavate kudede puhul 50 µg/kg.

Selle põhjal tegi veterinaarravimite komitee ettepaneku amoksitsilliini ja teiste penitsilliinide ravimijääkide piirnormide kehtestamiseks ning praegu on amoksitsilliin kantud nõukogu määruse (EMÜ) nr 2377/90 I lisasse järgmise tabeli kohaselt:

Farmakoloogiline toimeaine	Markerjääk	Loomaliik	Ravimijääkide piirnormid	Sihtkude	Muud sätted
amoksitsilliin	amoksitsilliin	kõik toiduloomade liigid	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	lihaskude rasv maks neer piim	

2. Algselt esitatud jääkide kadumise uuringute hindamine

Müügiloa hoidja esitas esildismenetlusele ühe jääkide uuringu veiste ja ühe sigade kohta.

Veiste uuringus said kümme isas- ja kümme emaslooma (kehakaal 184 ± 24 kg) kaks Suramox 15% LA lihasesisest süsti annusega 15 mg kehakaalu kg kohta (1 ml 10 kg kohta). Esimene süst tehti kaela vasaku külje lihasesse, teine süst 48 tundi hiljem kaela paremale küljele. Süstide mahud olid 15,0–25,9 ml. 4 loomast (2 isas- ja 2 emaslooma) koosnevad rühmad tapeti 1, 7, 14, 21 ja 36 päeva pärast viimast süsti. Tapmisel võeti paikse taluvuse hindamiseks vasak (esimene) süstekoht. Peale selle võeti proovid lihases (tagakeha/esikeha lihaste proovid), rasvast (neeruümbruse/rasviku rasva proovid), kogu maks, mõlemad neerud ja parem (viimane) süstekoht (ligikaudsed mõõtmed: läbimõõt 10 cm ja sügavus 6 cm). Proovid jahutati ja homogeniseeriti ning säilitati temperatuuril -80 °C kuni analüüsimiseni 4–6 kuud hiljem (stabiilsus säilitamisel leidis kinnitust). Kõiki proove analüüsiti amoksitsilliini kontsentratsiooni leidmiseks HPLC-UV-meetodil, kõikide kudede puhul oli väidetav kvantifitseerimispiir 25 µg/kg.

³ Samuti selle raviminimetuse variandid, mis on esitatud I lisas.

Jääkide kontsentratsioonid olid kõige suuremad süstekohal, millele järgnes neer. Süstekohtadel olid amoksitsilliini kontsentratsioonid 1. päeval 5822 kuni 149 831 µg/kg, 7. päeval alates kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 21 724 µg/kg, 14. päeval alates kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 1651 µg/kg, 21. päeval alates kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 472 µg/kg ning 36. päeval alates kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 162 µg/kg.

Sigade uuringus tehti kümnele isas- ja kümnele emasloomale (kehakaal 42 ± 7 kg) kaks Suramox 15% LA lihasesisest süsti annusega 15 mg kehakaalu kg kohta (1 ml 10 kg kohta). Esimene süst tehti kaela vasaku külje lihasesse, teine süst 48 tundi hiljem kaela paremale küljele. Süstide mahud olid 2,88–5,52 ml. 4 loomast (2 isas- ja 2 emaslooma) koosnevad rühmad tapeti 1, 7, 14, 21 ja 27 päeva pärast viimast süsti. Tapmisel võeti paikse taluvuse hindamiseks vasak (esimene) süstekoht. Peale selle võeti proovid lihases (tagakeha/esikeha lihaste proovid), nahast+ravvast loomulikus vahekorras, kogu maks, mõlemad neerud ja parem (viimane) süstekoht (ligikaudsed mõõtmised: läbimõõt 10 cm ja sügavus 6 cm). Proovid jahutati ja homogeniseeriti ning säilitati temperatuuril -80 °C kuni analüüsimiseni 4–6 kuud hiljem; stabiilsus säilitamisel leidis kinnitust. Kõiki proove analüüsiti amoksitsilliini kontsentratsiooni leidmiseks HPLC-UV-meetodil (maksa puhul HPLC-fluorestsents), kõikide kudede puhul oli väidetav kvantifitseerimispiir 25 µg/kg.

Jääkide kontsentratsioonid olid kõige suuremad süstekohal, millele järgnes neer, kuid neerudes oli jääkide kadumise profiil ebaregulaarne. Süstekohtadel olid amoksitsilliini kontsentratsioonid 1. päeval 14 209–149 535 µg/kg, 7. päeval 358–5429 µg/kg, 14. päeval 182–2816 µg/kg, 21. päeval kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 211 µg/kg ning 27. päeval kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 38 µg/kg. Neerudes olid amoksitsilliini kontsentratsioonid 1. päeval 5446–9896 µg/kg, 7. päeval 45–811 µg/kg, 14. päeval kvantifitseerimispiirist madalamad, 21. päeval kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 180 µg/kg ning 27. päeval kvantifitseerimispiirist madalamast väärtusest kuni 62 µg/kg.

2.1 Suramox 15% LA keeluaegade arvutamine

Müügiloa hoidja esitas algselt jääkide andmed veiste ja sigade kohta, kasutades käsitletavat ravimit soovitusliku annusega ravimisel. Neist uuringutest saadud andmed ei võimalda aga veiste ja sigade puhul sel etapil keeluaegu vajaliku usaldusväärsusega kindlaks määrata.

Veiste puhul oli süstekoht keeluaega määravaks koeks ning amoksitsilliini jääkide kontsentratsioonid süstekohal olid viimase tapmise ajal veel ravimijääkide piirnormidest kõrgemad. Esitatud andmeid ei saanud analüüsida statistilise (suur ekstrapolatsioon) ega alternatiivse meetodiga (viimasel mõõtmisel ületasid väärtused ravimijääkide piirnorme), mistõttu juhise „*Keeluaegade ühtlustamine*“ (EMA/CVMP/036/95-FINAL) kohaselt ei olnud võimalik keeluaega kehtestada. Pealegi olid andmed võetud ligikaudu 200 kg kaaluvatelt loomadelt, kes said iga annuse ainult ühe süstiga, kuid need ei tarvitse esindada raskemaid loomi, kellele on vaja teha mitu süsti. Peale selle ei olnud jääkide kindlaksmääramiseks kasutatud analüüsimeetod piisavalt valideeritud.

40–50 kg kaaluvate sigade puhul oli võimalik määrata süstekoha jääkide põhjal keeluaegaks 35 päeva. Neerudest kadusid aga jäägid ebaregulaarselt ja viimase tapmise ajal leiti veel ravimijääkide piirnorme ületavaid kontsentratsioone, seepärast loeti keeluaega määravaks koeks neer. Olemasolevad andmed ei võimaldanud kehtestada neerus sisalduvate jääkide põhjal usaldusväärset keeluaega statistilise ega alternatiivse meetodiga.

3. Arvamuse ülevaatamine

Arvamuse ülevaatamise üksikasjalikes põhjendustes väidab müügiloa hoidja, et asjaolu, et kaheksast neeruproovist kolmes oli amoksitsilliini kontsentratsioon 21 ja 27 päeva pärast ravimi viimast annustamist kõrgem kui lubatud piirnorm, tuleb lugeda artefaktiks, mis tuleneb jääkide kadumise ebanormaalsest kineetilisest profiilist.

Ehkki amoksitsilliini jääkide piirnormist kõrgema kontsentratsiooni leiud kahel ajahetkel pärast selgelt puhtaid tulemusi neljateistkümnelt päeval võisid olla artefaktid, võib samamoodi väita, et neljateistkümnelt päeva tulemused olid ebausaldusväärsed. Arvestades, et uuring vastas heale

laboritavale, ei saa veterinaarravimite komitee kõnealuseid tulemusi lihtsalt kõrvale jätta eelkõige selle tõttu, et kolm proovi vastasid normidele.

Müügiloa hoidja väitis veel, et kasutatud meetod ei olnud piisavalt põhjalik ning ta viitas hiljuti avaldatud kirjutisele, kus märgitakse, et meetodi saagise suurendamiseks oleks vaja kasutada astmelist deproteineerimist. Oletades, et müügiloa hoidjal on pädev teaduslik argument ning et meetod oleks pidanud sisaldama saagise suurendamiseks täiendavat puhastusastet, oli argumendi nõrgaks küljeks see, et siis võivad kõik proovitulemused olla väiksemate näitudega. Pealegi kinnitas kasutatud meetodit mitu tugevdatud proovi. Kuna kinnitatud andmed jäid kehtestatud spetsifikatsioonide piiridesse, ei saanud veterinaarravimite komitee nõustuda sellega, et piirnormidest kõrgemad leiud võiks artefaktidena lihtsalt kõrvale heita.

Müügiloa hoidja väitis lõpuks ka seda, et kasutatud fluorimeetrilise meetodi abil sai avastada amoksitsilliini jääkide lagunemisprodukte ja seega võivad teatatud kontsentratsioonid olla üle hinnatud. Kuna kinnitatud meetodit kasutati nõuetekohase kontrollimisega, ei pidanud veterinaarravimite komitee kohaseks kuulutada meetod sobimatuks, väites samal ajal, et kõigi muude tulemuste osas on see asjakohane.

4. Uute andmete hindamine, arvestades Euroopa Komisjoni soovi arvamuse üle vaadata

Arvamuse ülevaatamise käigus esitati üks uus hea laboratoorse tava uuring veiste kohta ja kaks täiendavat hea laboratoorse tavaga seotud ravimijääkide uuringut sigade kohta.

7, 14, 46 ja 57 päeva pärast ravi Suramoxiga tapeti 16 veist. Ravimijäägid lihases, rasvas, maksas ja neerudes olid kõikidel neil mõõtmisaegadel allpool jääkide lubatud piirnorme. Jääkide sisaldus süstelehtadel oli kõrge ja viimasel ajahetkel ikka veel lihases lubatud piirnormist 5 korda kõrgem.

7, 14, 21 ja 27 päeva pärast ravi Suramoxiga tapeti 16 siga. Ravimijäägid lihases, rasvas ja maksas olid kõikidel neil mõõtmisaegadel allpool jääkide lubatud piirnorme. Ravimijäägid neerudes olid 7 päeva järel allpool mõõtmispiiri kuni 150 µg/kg ja hilisematel mõõtmisaegadel allpool mõõtmispiiri. Jääkide sisaldus süstelehtadel oli kõrge ja viimasel mõõtmisajal ikka veel lihases lubatud piirnormist 5 korda kõrgem.

Täiendavas uuringus tapeti 30 ja 36 päeva pärast ravi Suramoxiga 8 siga. Ravimijääkide sisaldust uuriti ainult süstelehtadel. Saadud tulemuste kohaselt olid ravimijääkide väärtused kõikidel mõõtmisaegadel allpool lihases lubatud piirnormi, välja arvatud ühel loomal viimasel mõõtmisajal, kus see oli lihases lubatud piirnormist 6 korda kõrgem. Ühe looma kohta 30 päeva tulemusi ei esitatud.

5. Keeluaja kehtestamine, võttes arvesse kõiki sigade ja veiste kohta kättesaadavaid ravimijääkide uuringuid

Esitades veiste kohta uue ravimijääkide uuringu, tegi müügiloa hoidja ettepaneku kehtestada statistilise meetodi põhjal keeluajaks 96 päeva. Uute esitatud andmete kohta komiteele suulisi selgitusi esitades nõustus müügiloa hoidja siiski, et kättesaadavate andmete alusel ei saa veiste suhtes keeluaegu kehtestada.

Veterinaarravimite komitee jõudis otsusele, et uue esitatud uuringu andmete põhjal ei ole võimalik statistilist meetodit kasutada. Alternatiivset meetodit ei saanud kasutada, sest viimasel mõõtmisajal olid jääkide kontsentratsioonid süstekohal lihases lubatud piirnormist kuni 5 korda kõrgemad.

Esitades sigade kohta uue ravimijääkide uuringu, tegi müügiloa hoidja ettepaneku kehtestada kahe esitatud uuringu põhjal 38-päevane keeluaeg.

Veterinaarravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja oli keeluaja arvutamisel kaks tulemust kui võõrväärtused arvestamata jätnud. Veterinaarravimite komitee otsustas, et see ei ole teaduslikult põhjendatud. Kasutada ei saanud ei statistilist ega alternatiivset meetodit, kuna viimasel mõõtmisajal olid jääkide kontsentratsioonid süstekohal lihases lubatud piirnormist kuni 6 korda kõrgemad.

Sigadega läbiviidud jääkide kadumise algse uuringu põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et neer on keeluaaja kehtestamisel piirav kude. Kuid võttes arvesse ka kaht uut jääkide kadumise uuringut, mis viidi läbi sigadel, otsustas veterinaarravimite komitee, et kõikide andmete põhjal on keeluaaja kehtestamisel määrava tähtsusega jääkide kadumine süstekohalt.

Seega ei saanud veiste ja sigade keeluaegu soovitada.

MÜÜGILUBADE PEATAMISE ALUSED

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee hindas direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 alusel ühenduse huvides tehtud esildist, milles käsitleti tarbija ohutust seoses ravimi Suramox 15% LA ning I lisas esitatud nimetuste siseriiklike müügilubadega,
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud vastused komitee koostatud küsimustikule, müügiloa hoidja väited, mille alusel ta taotles komitee arvamuse ülevaatamist, ja uued andmed jääkide kohta, mille müügiloa hoidja oli esitanud arvamuse ülevaatamisel Euroopa Komisjoni soovil,
- veterinaarravimite komitee hinnangul oli võimatu süste teel manustatud amokitsilliini jääkide kadumise andmete põhjal kehtestada keeluaega veistele ja sigadele, sest:
 - o veistel oli tapmise ajal jääkide kontsentratsioon süstekohal siiski suurem kui kehtestatud jääkide piirnorm;
 - o sigadel oli tapmise ajal jääkide kontsentratsioon neerudes siiski suurem kui kehtestatud jääkide piirnorm,
- veterinaarravimite komitee, olles arvamusel, et esitatud andmete põhjal on veistele ja sigadele praegu kehtestatud keeluaeg ebapiisav tagamaks seda, et ravitud loomadest saadavad toiduained ei sisalda jääke, mis võiksid olla tarbija tervisele ohtlikud,

soovib veterinaarravimite komitee peatada sigade ja veiste süstesuspensiooninasaadaval oleva ravimi Suramox 15% LA ja I lisas esitatud selle nimetuse variantide müügiloa.

Selleks, et saaks kaaluda müügilubade peatamise tühistamist, oleks vaja esitada jääkide kadumise andmed hilisemate mõõtmisaegade kohta, mis võimaldaksid kehtestada keeluajad nii sigade kui ka veiste lihale ja rupsile.

Ühtse järelduse tagamiseks keeluaegade kehtestamise kohta on väga soovitatav esitada veterinaarravimite komiteele hindamiseks uued uuringud jääkide kadumise kohta, et müügilubade peatamise saaks tühistada.