

LIITE I

**LUETTELO NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ELÄINLAJEISTA,
ANTOVÄLEISTÄ JA ANTOREITEISTÄ, SUOSITELTAVISTA ANNOKSISTA,
VAROAJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA LÄHETEMENETTELYN
ASIANOSAISISSA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsen- valtio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajit	Antoväli ja - kohta	Suosittelava annos	Varoaika (liha ja maito)
Tšekin tasavalta	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Injektioneste, suspensio	150 mg/ml	Nauta, sika	Kaksi lihaksensisäistä injektiota 48 tunnin välein	15 mg amoksisilliinia / elopainokilo (vastaten 1ml/10 kg)	Teurastus: Nauta: 58 päivää Sika: 35 päivää Maito: 2,5 päivää
Espanja ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Injektioneste, suspensio	150 mg/ml	Nauta, sika	Kaksi lihaksensisäistä injektiota 48 tunnin välein	15 mg amoksisilliinia elopainokiloa kohden (vastaten 1ml/10 kg)	Teurastus: Nauta: 58 päivää Sika: 35 päivää Maito: 2,5 päivää
Italia	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Injektioneste, suspensio	150 mg/ml	Nauta, sika	Kaksi lihaksensisäistä injektiota 48 tunnin välein	15 mg amoksisilliinia painokiloa kohden (vastaten 1ml/10 kg)	Teurastus: Nauta: 58 päivää Sika: 35 päivää Maito: 2,5 päivää
Ranska ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Injektioneste, suspensio	150 mg/ml	Nauta, sika	Kaksi lihaksensisäistä injektiota 48 tunnin välein	15 mg amoksisilliinia painokiloa kohden (vastaten 1ml/10 kg)	Teurastus: Nauta: 58 päivää Sika: 35 päivää Maito: 2,5 päivää

¹ Myyntilupa vireillä

² Viitejäsenvaltio vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYYNTELUPUIEN KESKEYTTÄMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA SURAMOX 15% LA³

1. Johdanto

Suramox 15 % LA sisältää amoksisilliinia, joka on penisilliinien ryhmään kuuluva beetalaktaamiantibiotti.

CVMP arvioi amoksisilliinin aiemmin yhdessä muiden penisilliinien kanssa määrittääkseen enimmäisjäämien raja-arvon (MRL). Penisilliinien päivittäistä ylintä saantiarvoa (ADI-arvoa) ei kuitenkaan määritetty. FAO:n ja WHO:n yhteinen elintarvikelisiä aineita käsittelevä asiantuntijakomitea (JECFA) tarkasteli bentsyylipenisilliiniä 36. kokouksessaan vuonna 1990. Tarkasteltavana oli useita tapauksia, joissa penisilliinijäämät olivat aiheuttaneet allergisen reaktion ruokaa nauttineelle ihmiselle. Myös muita tapauksia on kuvattu aiheesta julkaistuissa tutkimuksissa, jotka eivät kuitenkaan olleet JECFA:n käytettävissä. Oli selvää, että penisilliinijäämät ovat aiheuttaneet kuluttajille allergisia reaktioita ja että jotkin reaktioista ovat olleet vakavia.

Määrittäessään penisilliinien jäämien enimmäismäärien raja-arvoja (MRL-arvoja) CVMP noudatti samaa lähestymistapaa kuin FAO:n ja WHO:n yhteinen elintarvikelisiä aineita käsittelevä asiantuntijakomitea (JECFA). Koska JECFA:lla oli tiedossa tapauksia erittäin pieniin pitoisuuksiin liittyneistä allergisista reaktioista, se suosittelee, että bentsyylipenisilliinin päivittäinen saanti ruoasta tulisi pitää käytännön kannalta mahdollisimman pienenä ja sen tulisi aina olla alle 30 µg kanta-ainetta henkilöä kohden. CVMP asetti MRL-tason siten, että kuluttajan kaikesta ruuasta saatu määrä ei ylittäisi 30 µg rajaa. Niinpä CVMP:n asetti syötävien kudosten MRL-tasoksi 50 µg/kg.

Tältä pohjalta CVMP ehdotti MRL-arvoja amoksisilliinille ja muille penisillineille, ja amoksisilliini on tällä hetkellä neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteessä I seuraavan taulukon mukaisesti:

Farmakologisesti vaikuttava aine	Jäämämarkkeri	Eläinlajit	Jäämien enimmäismäärät	Kohdekudokset	Muut säännökset
Amoksisilliini	Amoksisilliini	Kaikki tuotantoeläinlajit	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Lihás Rasva Maksa Munuaiset Maito	

2. Alun perin toimitettujen jäämäpitoisuuden alenemista koskevien tutkimusten arviointi

Myyntiluvan haltija esitti yhden jäämätutkimuksen naudan ja yhden jäämätutkimuksen sian osalta lausuntokäsittelyä varten.

Naudan osalta kymmenelle urokselle ja kymmenelle naaraalle (elopaino: 184 ± 24 kg) annettiin kaksi lihaksensisäistä Suramox 15 % LA -injektiota, joiden annos oli 15 mg/elopainokilo (1 ml /10 kg). Ensimmäinen injektio annettiin niskan vasemmalla puolella oleviin lihaksiin ja toinen injektio 48 tunnin kuluttua niskan oikealle puolelle. Injektiotilavuudet olivat 15,0 - 25,9 ml. Eläimet teurastettiin 4 eläimen ryhmissä (2 urosta ja 2 naarasta) 1, 7, 14, 21 ja 36 päivää viimeisen injektion jälkeen. Teurastuksen yhteydessä vasen (ensimmäinen) injektio kohta irrotettiin paikallisen siedettävyyden arviointia varten. Lisäksi otettiin näytteitä lihaksesta (yhteisnäyte takaneljänneksen/etuneljänneksen lihaksesta), rasvasta (yhteisnäyte munuaista ympäröivästä rasvasta sekä vatsapaidan rasvasta), koko maksasta, molemmista munuaisista ja oikeasta (jälkimmäisestä) injektio kohdasta (halkaisija noin 10 cm ja syvyys noin 6 cm). Näytteet jäähdytettiin, homogenisoitiin ja niitä säilytettiin analysointia varten 4 - 6 kuukautta - 80 °C:n lämpötilassa (säilytyksen aikainen säilyvyysvahvistettu). Kaikkien näytteiden amoksisilliinipitoisuudet analysoitiin HPLC-UV-menetelmällä, ja kaikkien kudosten kvantitointiraja oli 25 µg/kg.

³ Tai tämän nimen liitteessä I mainituilta muunnelmilta

Jäämien pitoisuudet olivat suurimmat injektiokohdissa ja toiseksi suurimmat munuaisissa. Injektiokohdissa amoksisilliinipitoisuudet vaihtelivat välillä 5822 - 149831 µg/kg 1. päivänä, alle kvantitointirajan - 21724 µg/kg 7. päivänä, alle kvantitointirajan - 1651 µg/kg 14. päivänä, alle kvantitointirajan - 472 µg/kg 21. päivänä ja alle kvantitointiraja - 162 µg/kg 36. päivänä.

Sian osalta kymmenelle urokselle ja kymmenelle naaraalle (elopaino 42 ± 7 kg) annettiin kaksi lihaksensisäistä Suramox 15% LA -injektiota, joiden annos oli 15 mg / elopainokilo (1 ml per 10 kg). Ensimmäinen injektio annettiin niskan vasemmalla puolella oleviin lihaksiin ja toinen injektio 48 tunnin kuluttua niskan oikealle puolelle. Injektiotilavuudet olivat 2,88 - 5,52 ml. Eläimet teurastettiin 4 eläimen ryhmissä (2 urosta ja 2 naarasta) 1, 7, 14, 21 ja 27 päivää viimeisen injektion jälkeen. Teurastuksen yhteydessä vasen (ensimmäinen) injektiokohta irrotettiin paikallisen siedettävyyden arviointia varten. Lisäksi otettiin näytteitä lihaksesta (yhteisnäyte takaneljänneksen/etuneljänneksen lihaksesta), ihosta ja rasvasta luonnollisessa suhteessa, koko maksasta, molemmista munuaisista ja oikeasta (jälkimmäisestä) injektiokohdasta (halkaisija noin 10 cm ja syvyys noin 6 cm). Näytteet jäädytettiin, homogenisoitiin ja niitä säilytettiin analysointia varten 4 - 6 kuukautta - 80 °C:n lämpötilassa (säilytyksen aikainen säilyvyys vahvistettu). Kaikkien näytteiden amoksisilliinipitoisuudet analysoitiin HPLC-UV-menetelmällä (HPLC-fluorensensi maksalle), ja kaikkien kudosten kvantitointiraja oli 25 µg/kg.

Jäämien pitoisuudet olivat suurimmat injektiokohdissa ja toiseksi suurimmat munuaisissa. Munuaisissa jäämien poistumaprofiili viittasi kuitenkin epäsäännölliseen profiiliin. Injektiokohdissa amoksisilliinipitoisuudet olivat 14209 - 109535 µg/kg 1. päivänä, 358 - 5429 µg/kg 7. päivänä, 182 - 2816 µg/kg 14. päivänä, alle kvantitointirajan - 211 µg/kg 21. päivänä ja alle määritysrajan - 38 µg/kg 27. päivänä. Munuaisessa amoksisilliinipitoisuudet olivat 5446 - 9896 µg/kg 1. päivänä, 45 - 811 µg/kg 7. päivänä, alle kvantitointirajan 14. päivänä, alle kvantitointirajan - 180 µg/kg 21. päivänä ja alle kvantitointirajan - 62 µg/kg 27. päivänä.

2.1 Suramox 15 % LA:n varoaikojen laskeminen

Myyntiluvan haltija toimitti alun perin jäämiä koskevia tietoja naudasta ja siasta, kun kyseistä valmistetta oli käytetty annossuosituksen mukaisesti. Näiden tietojen perusteella ei kuitenkaan voida tuossa vaiheessa määrittää nautojen tai sikojen varoaikojen riittävän luotettavasti.

Naudan varoaika määritettiin injektiokohdan kudoksen perusteella ja injektiokohtien amoksisilliinipitoisuudet olivat yhä yli MRL-arvon viimeisenä teurastusajankohtana. Toimitettuihin tietoihin ei voitu soveltaa tilastollista (suuri ekstrapolaatio) eikä vaihtoehtoista lähestymistapaa (MRL-arvon ylittävät arvot viimeisenä ajankohtana), joten varoaikaa ei voitu määrittää asiakirjan ”Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods” (EMEA/CVMP/036/95-FINAL) mukaisesti. Lisäksi tiedot oli saatu eläimistä, jotka painoivat noin 200 kg ja saivat vain yhden injektion annosta kohti, mikä ei välttämättä edusta painavampia eläimiä jotka vaativat useita injektioita. Jäämien määrittämisessä käytettyä analyysimenetelmää ei ollut myöskään validoitu riittävästi.

Sioille, joiden paino on 40 - 50 kg, voitiin määrittää 35 päivän varoaika injektiokohdan jäämien perusteella. Munuaisen jäämäpitoisuudet noudattivat kuitenkin epäsäännöllistä poistumaprofiilia, ja MRL-arvon ylittäviä pitoisuuksia esiintyi vielä viimeisenä teurastusajankohtana. Siksi munuaista pidettiin varoajan määrittävänä kudoksena. Saatavilla olevien tietojen perusteella varoaikaa ei voitu määrittää luotettavasti munuaisen jäämistä tilastollisen eikä vaihtoehtoisen menetelmän avulla.

3. Lausunnon uusintakäsittely

Uusintakäsittelyä koskevissa yksityiskohtaisissa perusteluissaan myyntiluvan haltija esitti, että ne kolme munuaisnäytettä kahdeksasta, joiden amoksisilliinipitoisuudet olivat MRL-arvoja suuremmat 21. ja 27. päivinä viimeisen annon jälkeen, on jäämien poikkeavan kineettisen poistumaprofiilin perusteella katsottava teknisestä viasta aiheutuneista väärälöydöksistä johtuviksi.

Sillä jos havainto, jonka mukaan amoksisilliinipitoisuudet ylittivät enimmäismäärät kahtena ajankohtana ilmeisen puhtaan tuloksen jälkeen 14 päivän kohdalla, saattavat johtua teknisestä viasta aiheutuneista väärlöydöksistä, voitaisiin yhtä hyvin esittää, että tulokset ovat epäluotettavia 14 päivän kohdalla. Ottaen huomioon, että tutkimus oli hyvien laboratoriokäytäntöjen (GLP) mukainen, CVMP ei voi helposti hylätä tuloksia, erityisesti siksi, että 'positiivisia' näytteitä löydettiin yhteensä kolme.

Myyntiluvan haltijan mukaan käytetty menetelmä ei lisäksi ilmeisesti ollut tarpeeksi vahvalla pohjalla ja viittasi samalla äskettäiseen julkaisuun, jonka mukaan menettelyn saannon parantamiseksi on tarpeen suorittaa useampivaiheinen deproteinisointi. Olettaen, että myyntiluvan haltijan näkökohta on tieteellisesti pätevä ja että saannon parantaminen olisi siten edellyttänyt lisäpuhdistusvaihetta, näkökohdan heikkous oli kuitenkin siinä, että kaikki näytetulokset voitaisiin näin ollen katsoa vähätellyiksi. Lisäksi toimitettu menetelmä validoitiin vahvennettua näytesarjaa käyttäen. Koska validointitiedot asettuivat hyväksytyin ohjeiston puitteisiin, CVMP ei voinut hyväksyä asialliseksi menettelyä, jossa hylätään edellä mainittuja MRL-arvoja koskevat tutkimustulokset pelkästään teknisestä viasta aiheutuneista väärlöydöksistä johtuvina.

Lopuksi myyntiluvan haltija esitti, että käytetyllä fluorimetrisellä tutkimusmenetelmällä voitiin löytää amoksisilliinin hajoamistuotteita, minkä vuoksi esitettyjä pitoisuuksia saattaa olla yliarvioitu. Koska tutkimuksissa käytettiin validoitua menetelmää asianmukaisine kontrolleineen, CVMP ei pitänyt asianmukaisena mitätöidä käytettyä menetelmää samalla, kun vakuutetaan sen pätevyyttä kaikkien muiden tulosten osalta.

4. Uusien tietojen arviointi Euroopan komission tekemän uusintakäsittelypyynnön perusteella

Lausunnon uudelleentarkastelua koskevassa menettelyssä toimitettiin yksi uusi GLP-tutkimus naudan osalta ja kaksi täydentävää GLP-jäämätutkimusta sian osalta.

16 nautaa teurastettiin 7, 14, 46 ja 57 päivää Suramox-hoidon jälkeen. Jäämät lihaksessa, rasvassa, maksassa ja munuaisessa olivat MRL-arvojen alapuolella kaikkina ajankohtina. Jäämät injektio kohdissa olivat korkeat ja yhä jopa viisinkertaiset lihaksen MRL-arvoon verrattuna viimeisenä ajankohtana.

16 sikaa teurastettiin 7, 14, 21 ja 27 päivää Suramox-hoidon jälkeen. Jäämät lihaksissa, rasvassa ja maksassa olivat MRL-arvojen alapuolella kaikkina ajankohtina. Jäämät munuaisessa vaihtelivat kvantitointirajan alittavasta arvosta arvoon 150 µg/kg 7. päivänä ja olivat alle kvantitointirajan tätä myöhempinä ajankohtina. Jäämät injektio kohdissa olivat korkeat ja yhä jopa viisinkertaiset lihaksen MRL-arvoon verrattuna viimeisenä ajankohtana.

Täydentävässä tutkimuksessa 8 sikaa teurastettiin 30 ja 36 päivää Suramox-hoidon jälkeen. Vain jäämät injektio kohdissa tutkittiin. Ilmoitettujen tulosten mukaan jäämien arvot olivat lihaksen MRL-arvon alapuolella kaikkina ajankohtina lukuun ottamatta viimeisenä ajankohtana yhtä eläintä, jolla pitoisuus oli kuusinkertainen lihaksen MRL-arvoon verrattuna. Yhdellä eläimellä ei ilmoitettu tulosta 30. päivänä.

5. Varoajan määrittäminen kaikkien sian ja naudan osalta käytettävissä olevien jäämätutkimusten tarkastelun jälkeen

Toimittaessaan naudan osalta uuden jäämätutkimuksen myyntiluvan haltija ehdotti 96 päivän varoaikaa tilastollisen menetelmän perusteella. Esittäessään komitealle suullisia selvityksiä toimittamistaan uusista tiedoista myyntiluvan haltija myönsi kuitenkin, ettei naudan osalta varoaikoja voitu määrittää saatavilla olevien tietojen perusteella.

CVMP päätteli, ettei tilastollista menetelmää voitu käyttää toimitetun uuden tutkimuksen tietojen perusteella. Vaihtoehtoista menetelmää ei voitu käyttää, koska jäämäpitoisuudet injektio kohdassa olivat viimeisenä ajankohtana jopa viisinkertaiset lihaksen MRL-arvoon verrattuna.

Toimittaessaan sian osalta uudet jäämätutkimukset myyntiluvan haltija ehdotti 38 päivän varoaikaa toimitettujen kahden tutkimuksen perusteella.

CVMP huomautti, että myyntiluvan haltija sivuutti kaksi huomiota vieraina havaintoina varoaikaa laskettaessa. CVMP päätteli, ettei tämä ollut tieteellisesti perusteltua. Tilastollista tai vaihtoehtoista menetelmää ei voitu käyttää, sillä jäämäpitoisuudet injektiokohdassa olivat viimeisenä ajankohtana jopa kuusinkertaiset lihaksen MRL-arvoon verrattuna.

CVMP päätteli sian osalta tehdystä alkuperäisestä jäämäpitoisuuden alenemista koskeneesta tutkimuksesta, että munuainen oli rajaava kudος varoajan määrittämisessä. Kun otetaan huomioon myös kaksi uutta jäämäpitoisuuden alenemista koskevaa tutkimusta sian osalta, CVMP päättelee kuitenkin, että tiedot kokonaisuudessaan osoittavat, että jäämäpitoisuuden aleneminen injektiokohdassa ratkaisee varoajan.

Näin ollen naudan ja sian osalta ei voitu suositella varoaikoja.

MYYNLILUPIEN KESKEYTTÄMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- CVMP käsitteli direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaista, yhteisön etuun liittyvää lausuntopyyntöä, joka koski Suramox 15 % LA:n tai sen nimen lausunnon liitteessä I mainittujen muunnelmien kuluttajaturvallisuutta kansallisissa myyntiluvissa;
- CVMP arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, jotka olivat vastaus CVMP:n sopimaan kysymysluettelo, näkökohdat, jotka myyntiluvan haltija esitti lausuntoa koskevan uusintakäsittelypyynnön tueksi, sekä myyntiluvan haltijan Euroopan komission pyytämän lausunnon uudelleentarkastelun aikana toimittamat uudet jäämätiedot;
- CVMP katsoi, että toimitettujen amoksisilliini-jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella silloin, kun valmistetta annetaan injektiona, ei ole mahdollista määrittellä varoaikaa naudalle ja sialle, koska
 - o naudoilla injektiokohdan jäämäpitoisuudet olivat edelleen yli MRL-arvon viimeisenä teurastusajankohtana;
 - o sioilla munuaisten jäämäpitoisuudet olivat edelleen yli MRL-arvon viimeisenä teurastusajankohtana;
- käsiteltyään saatuja tietoja CVMP katsoi, että nautojen ja sikojen kohdalla tällä hetkellä noudatettavat varoajat eivät riitä varmistamaan, että hoidetuista eläimistä saadut elintarvikkeet eivät sisällä jäämämääriä, jotka voivat aiheuttaa terveyshaittoja kuluttajille;

CVMP suosittelee myyntilupien keskeyttämistä lääkevalmisteelta nimeltä Suramox 15 % LA:n tai tämän nimen liitteessä I mainituilta muunnelmilta, joita annetaan injektoitavan suspension muodossa sioille ja naudoille.

Jäämäpitoisuuden alenemista myöhemminä ajankohtina koskevat tiedot olisivat tarpeen varoaikojen määrittämiseksi sekä naudalla että sian teurastuksen osalta, jotta voitaisiin harkita myyntilupien keskeyttämistä koskevan päätöksen kumoamista.

Varoaikojen määrittelyn edellyttämän yhdenmukaisen lopputuloksen varmistamiseksi on erittäin suositeltavaa, että mahdolliset uudet myyntilupien keskeyttämistä koskevan päätöksen kumoamiseksi tarkoitetut jäämäpitoisuuden alenemista koskevat tutkimukset toimitetaan CVMP:lle arviointia varten.