

## **I. MELLÉKLET**

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK, ÁLLATFAJOK,  
ALKALMAZÁS GYAKORISÁGA ÉS MÓDJAI, AJÁNLOTT ADAGOK, VISSZATARTÁSI  
IDŐSZAKOK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI AZ EZEN  
BETERJESZTÉS ÁLTAL ÉRINTETT TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék találmányi neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő (hús és tej)
Cseh Köztársaság	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Szuszpenziós injekció	150 mg/ml	Szarvasmarha, sertés	Két intramuscularis injekció 48 órás időközönként	15 mg amoxicillin/tt kg (1ml/10 kg mennyiséggel egyenértékű)	Hús és egyéb ehető szövetek Szarvasmarha: 58 nap Sertés: 35 nap  Tej: 2,5 nap
Spanyolország <sup>1</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Szuszpenziós injekció	150 mg/ml	Szarvasmarha, sertés	Két intramuscularis injekció 48 órás időközönként	15 mg amoxicillin/tt kg (1ml/10 kg mennyiséggel egyenértékű)	Hús és egyéb ehető szövetek Szarvasmarha: 58 nap Sertés: 35 nap  Tej: 2,5 nap
Olaszország	Virbac S.A. 1ere Avenue FR-2056 M Lid 06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Szuszpenziós injekció	150 mg/ml	Szarvasmarha, sertés	Két intramuscularis injekció 48 órás időközönként	15 mg amoxicillin/tt kg (1ml/10 kg mennyiséggel egyenértékű)	Hús és egyéb ehető szövetek Szarvasmarha: 58 nap Sertés: 35 nap  Tej: 2,5 nap
Franciaország <sup>2</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Szuszpenziós injekció	150 mg/ml	Szarvasmarha, sertés	Két intramuscularis injekció 48 órás időközönként	15 mg amoxicillin/tt kg (1ml/10 kg mennyiséggel egyenértékű)	Hús és egyéb ehető szövetek Szarvasmarha: 58 nap Sertés: 35 nap  Tej: 2,5 nap

<sup>1</sup> Forgalomba hozatali engedély függőben

<sup>2</sup> Kölcsönös Elismerési Eljárás Referencia Tagállama

## **II. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELFÜGGESZTÉSÉNEK INDOKLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A SURAMOX 15% LA<sup>3</sup> Tudományos Értékelésének Összefoglalása

#### 1. Bevezetés

A Suramox 15% LA amoxicillint tartalmaz, amely a penicillinek csoportjába tartozó béta-laktám antibiotikum.

A CVMP az amoxicillint ezt megelőzően más penicillinekkal együtt értékelte ki a maximális maradékanyag-határértékek (MRL) meghatározása céljából. A penicillinekre azonban nem határoztak meg megengedhető napi bevitt (ADI). A FAO/WHO Élelmiszer Adalékanyag Szakértői Közös Bizottsága (JECFA) az 1990-ben tartott 36. ülésén a benzil-penicillint értékelte. Ellenőriztek több olyan esetet, amikor embereknél penicillin maradványt tartalmazó élelmiszerek emésztését követően allergiás reakciók alakultak ki. Az irodalomban további olyan esetekről is beszámoltak, melyekről a JECFA-nak nem volt tudomása. Nyilvánvaló volt, hogy a fogyasztók allergiás reakcióit a penicillin maradvány okozta, és hogy ezek közül a reakciók közül néhány súlyos volt.

A penicillin maximális maradékanyag-határértékeinek [*maximum residue limits, MRL*] megállapításakor a CVMP ugyanazt a megközelítést alkalmazta, mint a FAO/WHO táplálék-kiegészítővel foglalkozó szakértői bizottsága (JEFCA). Ismerve olyan eseteket, ahol az allergiás reakciók nagyon alacsony adagoknál fordultak elő, a JEFCA azt ajánlotta, hogy az élelmiszerekből felvehető napi benzil-penicillin mennyiséget a lehetséges legalacsonyabb szinten kell tartani, minden esetben az alapgyógyszer személyenkénti 30 µg-os szintje alatt. A CVMP úgy határozta meg a MRL értékeket, hogy a fogyasztók összes élelmiszerből származó bevitel ne haladja meg a 30 µg-os küszöbértéket. Így a CVMP által megállapított benzil-penicillin MRL érték az étkezési szövetekre 50 µg/kg volt.

A CVMP ennek alapján javasolta az amoxicillin és más penicillinek MRL értékét, és az amoxicillin a következő táblázattal összhangban jelenleg a 2377/90/EGK tanácsi rendelet I. mellékletében szerepel.

Farmakológia hatóanyag	Jelző maradékanyag	Állatfaj	Maximális maradékanyag-határérték (MRL)	Célszövet	Egyéb rendelkezések
Amoxicillin	Amoxicillin	Minden élelmiszer-termelő faj	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Izomzat Zsír Máj Vese Tej	

#### 2. Az eredetileg benyújtott maradékanyag-kiürülési vizsgálatok értékelése

A betérjesztési eljárás keretében a MAH egy szarvasmarhákon és egy sertéseken elvégzett vizsgálatot mutatott be.

A szarvasmarhákval végzett vizsgálat során 10 hím és 10 nőstény állatnak (testsúlyuk  $184 \pm 24$  kg) két Suramox 15% LA injekciót adtak intramuscularisan 15 mg/tt kg (1 ml/10 kg) adagban. Az első injekciót a nyak bal oldalán található izomba adták, a másodikat 48 órával később a nyak jobb oldalába. Az injekció mennyisége 15,0 ml és 25,9 ml között volt. Négy állatból álló csoportokat (2 hím és 2 nőstény) vágta le az utolsó injekciót követő 1., 7., 14., 21. és 36. napon. A vágóhídon az első injekció helyét (bal oldal) eltávolították a helyi tolerálhatóság kiértékelése céljából. Ezenkívül mintát vettek az izomzatból (vegyes minta az első és a hátsó végtagizmokból), zsírból (vegyes minta a vese körüli és a cseplesz zsírból), a teljes májból, mindkét veséből és az utolsó (jobb oldali) injekció helyéről (a körülbelüli méretek: mélységben 6 cm, az átmérő 10 cm). A mintákat lefagyasztották, homogenizálták és a 4–6 hónappal későbbi vizsgálatokig  $-80$  °C-on tárolták (a tárolás alatti stabilitás igazolt volt). Valamennyi mintát HPLC-UV módszerrel vizsgálták amoxicillin tartalomra, a minősítési határérték minden szövetnél 25 µg/kg volt.

<sup>3</sup> Vagy e megnevezés I. mellékletben szereplő változatai.  
HU

A legmagasabb maradékanyag-értékek az injekciók helyén voltak mérhetőek, amit a vesék követtek. Az injekciók helyén az amoxicillin koncentrációja 5822 és 149831 µg/kg között volt az 1. napon, a minősítési limit alatti értéktől 21724 µg/kg-ig a 7. napon, a minősítési limit alatti értéktől 1651 µg/kg-ig a 14. napon, a minősítési limit alatti értéktől 472 µg/kg-ig a 21. napon és a minősítési limit alatti értéktől 162 µg/kg-ig a 36. napon.

A sertésekkel végzett vizsgálat során 10 hím és 10 nőstény állatnak (testsúlyuk  $42 \pm 7$  kg) két Suramox 15% LA injekciót adtak intramuscularisan 15 mg/tt kg (1 ml/10 kg) adagban. Az első injekciót a nyak bal oldalán található izomba adták, a másodikat 48 órával később a nyak jobb oldalába. Az injekció mennyisége 2,88 ml és 5,52 ml között volt. Négy állatból álló csoportokat (2 hím és 2 nőstény) vágta le az utolsó injekciót követő 1., 7., 14., 21. és 27. napon. A vágóhídon az első injekció helyét (bal oldal) eltávolították, és abból határozták meg a helyi toleranciát. Ezenkívül mintát vettek az izomzatból (vegyes minta az első és a hátsó végtag izmokból), a bőrből és zsírból a természetes arányoknak megfelelően, a teljes májból, mindkét veséből és az utolsó (jobb oldali) injekció helyéről (a körülbelüli méretek: mélységben 6 cm, az átmérő 10 cm). A mintákat lefagyasztották, homogenizálták és a 4–6 hónappal későbbi vizsgálatokig  $-80$  °C-on tárolták, a tárolás alatti stabilitás igazolt volt. Valamennyi mintát HPLC-UV módszerrel (májnál HPLC-fluoreszcencia módszerrel) vizsgálták amoxicillin tartalomra, a minősítési határérték minden szövetnél 25 µg/kg volt.

A legmagasabb maradékanyag-értékek az injekciók helyén voltak mérhetőek, amit a vesék követtek. A vesék maradékanyag kiürülési profilja azonban szabálytalan profilt jelzett. Az injekciók helyén az amoxicillin koncentrációja 14209 és 109535 µg/kg között volt az 1. napon, 358 és 5429 µg/kg között a 7. napon, 182 és 2816 µg/kg között a 14. napon, a minősítési limit alatti értéktől 211 µg/kg-ig a 21. napon és a minősítési limit alatti értéktől 38 µg/kg-ig a 27. napon. A vesékben az amoxicillin koncentrációja 5446 és 9896 µg/kg között volt az 1. napon, 45 és 811 µg/kg között a 7. napon, a minősítési limit alatti érték a 14. napon, a minősítési limit alatti értéktől 180 µg/kg-ig a 21. napon és a minősítési limit alatti értéktől 62 µg/kg-ig a 27. napon.

## 2.1 A Suramox 15% LA élelmezés-egészségügyi várakozási idejének kiszámítása

A MAH eredetileg megadta a szarvasmarhákból és sertésekből meghatározott maradékanyag adatokat. A MAH a vizsgálat során a szóban forgó készítményt az ajánlott dózistartomány figyelembevételével alkalmazta. Az ezekből a vizsgálatokból származó adatok azonban abban a szakaszban nem tették lehetővé a szarvasmarhák és sertések élelmezés-egészségügyi várakozási idejének a kívánt megbízhatósági szinten történő megállapítását.

Szarvasmarhák esetén az injekció helye volt a visszatartási időt meghatározó szövet, az injekciók helyén az amoxicillin maradékanyag koncentrációja pedig még az utolsó vágás időpontjában is az MRL fölött volt. Sem statisztikai (nagy extrapolálás), sem alternatív megközelítés (MRL feletti értékek az utolsó időpontban) nem volt alkalmazható a megadott adatokra, következésképpen a „Közelítés az élelmezés-egészségügyi várakozási időszakok harmonizálásához” irányelv (EMEA/CVMP/036/95-FINAL) szerinti élelmezés-egészségügyi várakozási időt sem lehetett megállapítani. Ezen túlmenően az adatok körülbelül 200 kg súlyú olyan állatoktól származnak, melyek egy alkalommal csak egy adag injekciót kaptak, ami nem szükségszerűen reprezentatív a nagyobb testsúlyú, többadagos injekciót igénylő állatokra vonatkozóan. Ráadásul a maradékanyagok meghatározására alkalmazott analitikai módszer nem volt kielégítően validálva.

A 40–50 kg testsúlyú sertésekre vonatkozóan az injekció helyén mért maradékanyag mennyiségek alapján lehetséges volt a 35 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő levezetése. A vesékben azonban a maradékanyag mennyiségek szabálytalan kiürülési profilt mutattak, és MRL feletti koncentrációk voltak megfigyelhetők még az utolsó vágás időpontjában is. Ezért a vesét tekintették az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövetnek. A rendelkezésre álló adatok nem tették lehetővé az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását a vesékben sem statisztikai, sem pedig alternatív módszerrel.

### **3. A vélemény felülvizsgálata**

A vélemény felülvizsgálatára irányuló kérelem részletes indoklásában az engedély jogosultja azt állította, hogy az utolsó beadást követő 21. és 27. napon észlelt MRL feletti amoxicillin-koncentrációt tartalmazó nyolc veseminta közül hármat mesterségesen előidézett változásnak kell tekinteni az abnormális kinetikus maradékanyag kiürülési profil miatt.

Előfordulhat ugyan, hogy az MRL feletti amoxicillin-koncentráció észlelése a látszólag tiszta eredményeket mutató 14. napot követő két időpontban mesterségesen előidézett változás, de ugyanúgy azzal is lehetne érvelni, hogy a 14. napi eredmény volt megbízhatatlan. Tekintve, hogy a kísérlet a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelő volt, a CVMP nem hagyhatja figyelmen kívül a szóban forgó eredményeket, különösen mivel összesen három „pozitív” mintát találtak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt is felhozta érveinek, hogy az alkalmazott módszer valószínűleg nem volt elég zavarssűrítő, és idézett egy tanulmányt, amely megemlíti, hogy a visszanyerés javításához szükség van proteinmentesítési lépésekre. Feltéve, hogy az engedély jogosultjának tudományos érvelése helyes, és hogy a módszernek a visszanyerés javításához egy további tisztító lépést kellett volna tartalmaznia, az érvelés gyenge pontja az volt, hogy így minden mintaeredmény leminősíthető. A használt módszert továbbá megerősített mintaanyagokat tartalmazó sorozatban hagyták jóvá. Mivel az érvényesítési adatok az elfogadott specifikációk közé estek, a CVMP nem értett egyet azzal, hogy figyelmen kívül lehet hagyni az MRL feletti koncentrációkat mint mesterségesen előidézett változásokat.

Az engedély jogosultja végül azzal érvelt, hogy a használt fluorimetrikus módszerrel lehetséges volt az amoxicillin-degragációs termékek maradványainak kimutatása, és így lehet, hogy a jelentett koncentrációkat túlbecsülték. Mivel jóváhagyott módszert megfelelő ellenőrzés mellett használtak, a CVMP nem tartotta megfelelőnek a módszer érvénytelenítését, amíg minden más eredmény jóváhagyása mellett szól.

### **4. A vélemény Európai Bizottság általi felülvizsgálata iránti kérelem felül benyújtott új adatok értékelése**

A vélemény felülvizsgálatára irányuló eljárás során egy új, szarvasmarhákban végzett GLP-vizsgálatot és két, a maradékanyagokra vonatkozóan sertéseken végzett kiegészítő GLP-vizsgálatot nyújtottak be.

A Suramox-kezelést követő 7., 14., 46. és 57. napon tizenhat szarvasmarhát vágtak le. Az izom- és zsírszövetben, májban és vesében mért maradékanyagok minden időpontban az MRL értéke alatt voltak. Az injekció beadása helyén a maradékanyagok szintje magas volt, és még a legutolsó időpontban is az 5-szöröse volt az izomszövetre vonatkozó MRL-nek.

A Suramox-kezelést követő 7., 14., 21. és 27. napon tizenhat sertést vágtak le. Az izom- és zsírszövetben, valamint a májban mért maradékanyagok minden időpontban az MRL értéke alatt voltak. A vesében található maradékanyagok szintje a 7. napon a mennyiségi meghatározás korlátja alatti érték és 150 µg/kg között mozgott, és a későbbi időpontokban a mennyiségi meghatározás korlátja alatt maradt. Az injekció beadása helyén a maradékanyagok szintje magas volt, és még a legutolsó időpontban is az 5-szöröse volt az izomszövetre vonatkozó MRL-nek.

Egy kiegészítő vizsgálatban nyolc sertést vágtak le a Suramox-kezelést követő 30. és 36. napon. A maradékanyagokat kizárólag az injekció beadásának helyén vizsgálták. A jelentett eredmények arra utaltak, hogy a maradékanyagok értéke minden időpontban az izomszövetre vonatkozó MRL alatt maradtak, kivéve 1 állatnál, az utolsó időpontban, amelynél a koncentráció az izomszövetre vonatkozó MRL hatszorosa volt. Egy állatra vonatkozóan nem jelentették a 30. napon mért eredményt.

### **5. Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítása a sertésekre és szarvasmarhára nézve rendelkezésre álló összes maradékanyag-vizsgálat értékelését követően**

A maradékanyagokra vonatkozó, szarvasmarhákban végzett új vizsgálat benyújtásával a forgalomba hozatali engedély jogosultja a statisztikai módszer alapján 96 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt javasolt. A bizottságnak az új benyújtott adatokkal kapcsolatban adott szóbeli magyarázatok közlésekor azonban a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy a szarvasmarhára nézve a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg élelmezés-egészségügyi várakozási idő.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a statisztikai módszer a benyújtott új vizsgálatok adatai alapján nem alkalmazható. Alternatív módszer azért nem alkalmazható, mert az utolsó időpontban az injekció beadásának helyén mért maradékanyag-koncentrációk elérték az izomszövetre vonatkozó MRL 5-szörösét.

A maradékanyagokra vonatkozó, sertéseken végzett új vizsgálat benyújtásával a forgalomba hozatali engedély jogosultja a két benyújtott vizsgálat alapján 38 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt javasolt.

A CVMP megállapította, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási idő kiszámításakor a forgalomba hozatali engedély jogosultja két értéket kizárt, mivel azokat kiugró értéknek tekintette. A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy ez tudományosan nem volt indokolt. Sem a statisztikai, sem az alternatív módszer nem alkalmazható, mivel az utolsó időpontban az injekció beadásának helyén mért maradékanyag-koncentrációk elérték az izomszövetre vonatkozó MRL 6-szörösét.

A sertéseken végzett eredeti maradékanyag-kiürülési vizsgálat alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítása szempontjából a vese a korlátozó szövet. A sertéseken végzett két új maradékanyag-kiürülési vizsgálatot figyelembe véve azonban a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az adatok összessége arra utal, hogy az injekció beadása helyén megfigyelhető maradékanyag-kiürülés fogja meghatározni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

Ezért a szarvasmarhára és sertésekre nézve nem ajánlható élelmezés-egészségügyi várakozási idő.

## A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉNEK INDOKLÁSA

Mivel:

- a CVMP figyelembe vette a 2001/82/EK irányelv 35. cikke alapján, a Közösség érdekében, a Suramox 15% LA-ra vagy e név I. mellékletben szereplő változataira vonatkozó nemzeti forgalomba hozatali engedélyekkel kapcsolatos fogyasztói biztonságot illetően benyújtott betérjesztést;
- a CVMP értékelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által – a CVMP által elfogadott kérdéslistára válaszul – benyújtott információt, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a vélemény felülvizsgálatára irányuló kérelmét alátámasztó érvelést, valamint azokat az új adatokat, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja a vélemény Európai Bizottság által kért felülvizsgálata során a maradékanyagokat illetően rendelkezésre bocsátott;
- a CVMP szerint az injekció formájában adott amoxicillin maradványainak kiürülése vonatkozásában rendelkezésre álló maradékanyag kiürülési adatok alapján nem volt lehetséges ételmezés-egészségügyi várakozási időt megállapítani sem a marhák, sem a disznók tekintetében, mert:
  - o a marhákban a maradékanyag koncentráció az injekció alkalmazásának oldalán az utolsó vágás időpontjában még mindig az MRL felett volt;
  - o a disznókban a maradékanyag koncentráció a vesékben az utolsó vágás időpontjában még mindig az MRL felett volt;
- a CVMP a rendelkezésre álló adatok megvizsgálása után arra a következtetésre jutott, hogy a marhákra és disznókra jelenleg megállapított ételmezés-egészségügyi várakozási idők nem biztosítják megfelelően, hogy a kezelt állatokból származó élelmiszer ne tartalmazzon olyan maradványokat, amelyek egészségügyi kockázatot jelenthetnek a fogyasztókra;

a CVMP javasolja a Suramox 15% LA-ra vagy ezen név I. mellékletben szereplő változataira – mint a disznók és marhák számára készült szuszpenziós injekciózható oldatokra – vonatkozó forgalomba hozatali engedély felfüggesztését.

Annak érdekében, hogy mérlegelni lehessen a forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének megszüntetését, a szarvasmarhákból és sertésekből származó húsról és egyéb ehető szövetekre vonatkozó ételmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítását lehetővé tevő, későbbi időpontokból származó maradékanyag kiürülési adatokra lenne szükség.

Az ételmezés-egészségügyi várakozási idők megállapításával kapcsolatos következtetések harmonizálásának biztosítása céljából kifejezetten ajánlott, hogy a maradékanyagok kiürülésére vonatkozó, a forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének megszüntetését szolgáló esetleges új vizsgálatokat nyújtsák be a CVMP-nek értékelésre.