

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DELLE CONCENTRAZIONI,  
DELLE SPECIE ANIMALI, DELLA FREQUENZA E DELLE VIE DI  
SOMMINISTRAZIONE, DEI DOSAGGI RACCOMANDATI, DEI PERIODI DI  
SOSPENSIONE E DEI TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI INTERESSATI DALLA PROCEDURA DI  
DEFERIMENTO**

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata	Periodo di sospensione (carne e latte)
Repubblica ceca	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Sospensione iniettabile	150 mg/ml	Bovini, suini	Due iniezioni intramuscolari a distanza di 48 ore	15 mg amoxicillina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e frattaglie: Bovini: 58 giorni Suini: 35 giorni  Latte: 2,5 giorni
Spagna <sup>1</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Sospensione iniettabile	150 mg/ml	Bovini, suini	Due iniezioni intramuscolari a distanza di 48 ore	15 mg amoxicillina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e frattaglie: Bovini: 58 giorni Suini: 35 giorni  Latte: 2,5 giorni
Italia	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Sospensione iniettabile	150 mg/ml	Bovini, suini	Due iniezioni intramuscolari a distanza di 48 ore	15 mg amoxicillina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e frattaglie: Bovini: 58 giorni Suini: 35 giorni  Latte: 2,5 giorni
Francia <sup>2</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Sospensione iniettabile	150 mg/ml	Bovini, suini	Due iniezioni intramuscolari a distanza di 48 ore	15 mg amoxicillina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e frattaglie: Bovini: 58 giorni Suini: 35 giorni  Latte: 2,5 giorni

<sup>1</sup> In attesa dell'autorizzazione all'immissione in commercio

<sup>2</sup> Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento

## **ALLEGATO II**

### **CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA SOSPENSIONE DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI SURAMOX 15% LA<sup>3</sup>

#### 1. Introduzione

Suramox 15% LA contiene amoxicillina, un antibiotico beta-lattamico appartenente al gruppo delle penicilline.

L'amoxicillina era stata valutata in passato dal CVMP insieme ad altre penicilline per stabilire i limiti massimi di residui (MRL). Una dose giornaliera accettabile (ADI) per le penicilline, tuttavia, non era stata stabilita. La benzilpenicillina era stata presa in esame dal Comitato congiunto di esperti FAO/OMS sugli additivi alimentari (JECFA) durante la sua 36<sup>a</sup> riunione nel 1990. In quell'occasione sono stati esaminati alcuni casi di reazioni allergiche negli esseri umani dopo l'ingestione di alimenti contenenti residui di penicillina. In letteratura erano anche state pubblicate segnalazioni di altri casi, di cui il JECFA non disponeva. Risultava evidente che i residui di penicillina avevano causato reazioni allergiche nei consumatori e che alcune di queste reazioni erano state gravi.

Nello stabilire i limiti massimi di residui (MRL) per le penicilline il CVMP ha adottato lo stesso approccio del JECFA. Essendo a conoscenza di casi di reazioni allergiche a bassissime dosi, il JECFA ha raccomandato che l'assunzione giornaliera di benzilpenicillina negli alimenti fosse mantenuta il più possibile bassa e comunque inferiore a 30 µg/persona per farmaci di classe analoga. Il CVMP ha stabilito gli MRL in modo che l'assunzione alimentare totale da parte del consumatore non superasse la soglia di 30 µg. In questo modo gli MRL stabiliti dal CVMP per la benzilpenicillina sono stati pari a 50 µg/kg di tessuti commestibili.

Seguendo questo criterio il CVMP ha proposto MRL per amoxicillina e altre penicilline; l'amoxicillina è attualmente inserita nell'allegato I del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, secondo la tabella che segue:

Principio attivo	Residuo marcatore	Specie animale	MRL	Tessuto bersaglio	Altre disposizioni
Amoxicillina	Amoxicillina	Tutte le specie utilizzate in alimentazione	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene Latte	

#### 2. Valutazione degli studi sulla deplezione dei residui presentati inizialmente

Per la procedura di deferimento il titolare dell'AIC ha presentato uno studio sui residui nei bovini e uno nei suini.

Nei bovini sono state somministrate a 10 maschi e a 10 femmine (peso corporeo: 184 ± 24 kg) due iniezioni intramuscolari di Suramox 15% LA alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo (1 ml ogni 10 kg). La prima iniezione è stata effettuata nei muscoli del lato sinistro del collo e la seconda 48 ore più tardi sul lato destro del collo. I volumi delle iniezioni variavano da 15,0 a 25,9 ml. Gli animali sono stati sacrificati a gruppi di 4 (2 maschi, 2 femmine) nei giorni 1, 7, 14, 21 e 36 dopo l'ultima iniezione. Al momento del macello, per la valutazione della tollerabilità locale è stato considerato il sito dell'iniezione a sinistra (il primo). Sono stati prelevati, inoltre, campioni di muscolo (campione misto di muscolo del quarto anteriore/posteriore), grasso (campione misto di grasso perirenale/omentale), l'intero fegato, entrambi i reni e il sito dell'iniezione a destra (finale) (dimensione approssimativa di 10 cm di diametro e 6 cm di profondità). Questi campioni sono stati raffreddati, omogeneizzati e conservati a -80°C fino al momento dell'analisi 4-6 mesi più tardi (la stabilità della conservazione è stata confermata). La concentrazione di amoxicillina in tutti i campioni è stata ricercata mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione e rivelatore UV (HPLC-UV), con un limite di quantificazione dichiarato di 25 µg/kg per tutti i tessuti.

<sup>3</sup> O le varianti di tale denominazione riportate nell'allegato I

I siti dell'iniezione contenevano le maggiori concentrazioni di residui, seguiti dai reni. Nei siti dell'iniezione, le concentrazioni di amoxicillina variavano da 5 822 a 149 831 µg/kg il giorno 1, da livelli inferiori al limite di quantificazione a 21 724 µg/kg il giorno 7, da livelli inferiori al limite di quantificazione a 1 651 µg/kg il giorno 14, da livelli inferiori al limite di quantificazione a 472 µg/kg il giorno 21 e da livelli inferiori al limite di quantificazione a 162 µg/kg il giorno 36.

Nei suini sono state somministrate a 10 maschi e 10 femmine (peso corporeo:  $42 \pm 7$  kg) due iniezioni intramuscolari di Suramox 15% LA alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo (1 ml ogni 10 kg). La prima iniezione è stata effettuata nei muscoli del lato sinistro del collo e la seconda 48 ore più tardi sul lato destro del collo. I volumi delle iniezioni variavano da 2,88 a 5,52 ml. Gli animali sono stati sacrificati a gruppi di 4 (2 maschi, 2 femmine) nei giorni 1, 7, 14, 21 e 27 dopo l'ultima iniezione. Al momento del macello, per la valutazione della tollerabilità locale è stato considerato il sito dell'iniezione a sinistra (il primo). Inoltre sono stati prelevati dei campioni di muscolo (campione misto di muscolo del quarto anteriore/posteriore), cute + grasso in proporzioni naturali, l'intero fegato, entrambi i reni e il sito dell'iniezione a destra (finale) (dimensione approssimativa di 10 cm di diametro e 6 cm di profondità). Questi campioni sono stati raffreddati, omogeneizzati e conservati a -80°C fino al momento dell'analisi 4-6 mesi più tardi; la stabilità della conservazione è stata confermata. La concentrazione di amoxicillina in tutti i campioni è stata ricercata mediante HPLC-UV (HPLC a fluorescenza per il fegato) con un limite di quantificazione dichiarato di 25 µg/kg per tutti i tessuti.

I siti dell'iniezione contenevano le maggiori concentrazioni di residui, seguiti dai reni. Nel rene, tuttavia, il profilo di deplezione dei residui è risultato irregolare. Nei siti dell'iniezione, le concentrazioni di amoxicillina andavano da 14 209 a 109 535 µg/kg il giorno 1, da 358 a 5 429 µg/kg il giorno 7, da 182 a 2 816 µg/kg il giorno 14, da livelli inferiori al limite di quantificazione a 211 µg/kg il giorno 21 e da livelli inferiori al limite di quantificazione a 38 µg/kg il giorno 27. Nel rene, le concentrazioni di amoxicillina variavano da 5 446 a 9 896 µg/kg il giorno 1, da 45 a 811 µg/kg il giorno 7, inferiori al limite di quantificazione il giorno 14, da livelli inferiori al limite di quantificazione a 180 µg/kg il giorno 21 e da livelli inferiori al limite di quantificazione a 62 µg/kg il giorno 27.

## **2.1 Calcolo del periodo di sospensione per Suramox 15% LA**

Il titolare dell'AIC ha fornito in un primo momento i dati dei residui in bovini e suini utilizzando il prodotto in considerazione alla dose raccomandata per il trattamento. I dati generati da questi studi, tuttavia, non permettevano, all'epoca, di stabilire periodi di sospensione per bovini o suini con il livello di attendibilità desiderato.

Per i bovini il sito dell'iniezione ha rappresentato il tessuto determinante per il tempo di sospensione e le concentrazioni di residui di amoxicillina nei siti dell'iniezione erano ancora al di sopra dell'MRL al momento dell'ultimo macello. Non è stato possibile applicare ai dati forniti né l'approccio statistico (ampia estrapolazione) né quello alternativo (valori al di sopra dell'MRL nell'ultimo momento temporale) e quindi non è stato possibile stabilire un periodo di sospensione in base al "Documento orientativo: approccio verso l'armonizzazione dei periodi di sospensione" (EMEA/CVMP/036/95-DEFINITIVO). I dati, inoltre, sono stati ottenuti da animali di peso intorno ai 200 kg ai quali era stata praticata solo un'iniezione per la somministrazione del dosaggio e quindi non sono necessariamente rappresentativi di animali più pesanti che necessitano di iniezioni multiple. Il metodo analitico per la determinazione dei residui, inoltre, non è stato validato a sufficienza.

Per i suini di 40-50 kg è stato possibile ricavare un periodo di sospensione di 35 giorni sulla base dei residui nel sito dell'iniezione. I residui nel rene, tuttavia, hanno mostrato un profilo di deplezione irregolare e concentrazioni superiori all'MRL erano ancora osservabili al momento dell'ultimo macello. Il rene, perciò, è stato considerato il tessuto determinante il periodo di sospensione. I dati disponibili non hanno permesso di stabilire un periodo di sospensione attendibile sulla base dei residui nel rene né con il metodo statistico né con quello alternativo.

### **3. Riesame del parere**

Nella motivazione dettagliata per il riesame del parere il titolare dell'AIC ha sostenuto che i tre campioni di reni su otto con concentrazioni di amoxicillina superiori all'MRL a 21 e 27 giorni dopo l'ultima somministrazione dovrebbero essere considerati artefatti a causa di un anormale profilo cinetico della deplezione residuale.

Mentre è possibile che la rilevazione di concentrazioni di amoxicillina superiori all'MRL in due momenti temporali, dopo il risultato apparentemente chiaro a 14 giorni, sia un artefatto, si potrebbe analogamente sostenere che è il risultato a 14 giorni ad essere inaffidabile. Considerando che lo studio era conforme alla buona pratica di laboratorio, il CVMP non può accantonare con leggerezza i risultati in questione, soprattutto in quanto sono stati trovati in totale tre campioni "positivi".

Il titolare dell'AIC ha peraltro sostenuto che il metodo usato non era probabilmente sufficientemente robusto e ha citato una recente pubblicazione che menziona la necessità di adottare misure di deproteinizzazione per migliorare il metodo di recupero. Anche supponendo che detta affermazione del titolare dell'AIC sia valida sotto il profilo scientifico, e che quindi il metodo dovesse prevedere una fase supplementare di raffinazione per migliorare il recupero, il punto debole di questa argomentazione era che tutti i risultati dei campioni potevano essere di valore inferiore al reale. Inoltre, il metodo fornito è stato validato in una gamma comprendente campioni fortificati. Poiché i dati di validazione rientravano nelle specificazioni accettate, il CVMP non ha potuto accettare che si possano semplicemente considerare i risultati superiori all'MRL come degli artefatti.

Infine, il titolare dell'AIC ha sostenuto che il metodo fluorimetrico utilizzato era in grado di rilevare residui di prodotti di degradazione dell'amoxicillina e che è pertanto possibile che le concentrazioni rilevate siano state sopravvalutate. Poiché è stato usato un metodo validato con i controlli del caso, il CVMP non ha ritenuto appropriato invalidare il metodo sostenendone la validità per tutti gli altri risultati.

### **4. Valutazione dei nuovi dati dopo la richiesta di riconsiderazione da parte della Commissione europea**

Nel corso della procedura per la riconsiderazione del parere, sono stati presentati al comitato un nuovo studio nei bovini condotto in conformità alla BPL e due studi complementari sui residui nei suini, anch'essi condotti in conformità alla BPL.

Sedici bovini sono stati macellati a distanza di 7, 14, 46 e 57 giorni dal trattamento con Suramox. I residui riscontrati in muscoli, grasso, fegato e rene erano inferiori agli MRL in tutti i momenti temporali. I livelli di residui riscontrati nei siti dell'iniezione erano alti ed erano ancora 5 volte superiori all'MRL fissato per il muscolo al momento dell'ultimo macello.

Sedici suini sono stati macellati a distanza di 7, 14, 21 e 27 giorni dal trattamento con Suramox. I residui riscontrati in muscoli, grasso e fegato erano inferiori agli MRL in tutti i momenti temporali. I residui osservati nel rene erano compresi tra concentrazioni inferiori al limite di quantificazione e 150 µg/kg a 7 giorni, ed erano inferiori al limite di quantificazione nei successivi momenti temporali. I livelli di residui riscontrati nei siti dell'iniezione erano alti ed erano ancora 5 volte superiori all'MRL fissato per il muscolo al momento dell'ultimo macello.

In uno studio complementare, otto suini sono stati macellati a 30 e 36 giorni dal trattamento con Suramox. Sono stati esaminati soltanto i residui nel sito di iniezione. I risultati riferiti indicano valori di residui al di sotto dell'MRL per il muscolo in tutti i momenti temporali, a eccezione di un animale al momento dell'ultimo macello, dove la concentrazione era 6 volte superiore all'MRL per il tessuto muscolare. Per un animale non è stato riferito il risultato a 30 giorni.

### **5. Determinazione del periodo di sospensione dopo l'esame di tutti gli studi sui residui disponibili per suini e bovini**

Presentando il nuovo studio sui residui per i bovini, il titolare dell'AIC ha proposto un periodo di sospensione di 96 giorni, calcolato in base al metodo statistico. Durante le spiegazioni orali fornite dinanzi al comitato in relazione ai nuovi dati presentati, il titolare dell'AIC tuttavia ha riconosciuto l'impossibilità di fissare periodi di sospensione per i bovini sulla base dei dati disponibili.

Il CVMP ha concluso che il metodo statistico non può essere utilizzato sulla base dei dati del nuovo studio. Non è stato possibile nemmeno ricorrere a un metodo alternativo, perché le concentrazioni di residui rilevate al momento dell'ultimo macello in corrispondenza del sito dell'iniezione erano fino a 5 volte superiori all'MRL fissato per il muscolo.

Presentando i nuovi studi sui residui per i suini, il titolare dell'AIC ha proposto un periodo di sospensione di 38 giorni, calcolato in base ai due studi forniti.

Il CVMP ha notato che il titolare dell'AIC, nel calcolo del periodo di sospensione, ha escluso due osservazioni in quanto valori aberranti. Il CVMP ha concluso che tale esclusione non ha fondamento scientifico. Non è stato possibile ricorrere al metodo statistico né al metodo alternativo, perché le concentrazioni di residui rilevate al momento dell'ultimo macello in corrispondenza del sito dell'iniezione erano fino a 6 volte superiori all'MRL fissato per il muscolo.

Dallo studio originale sulla deplezione dei residui nei suini, il CVMP ha concluso che il tessuto limitante per la determinazione del periodo di sospensione era il rene. Tuttavia, tenendo conto anche dei due nuovi studi sulla deplezione dei residui nei suini, il CVMP è giunto alla conclusione che dalla totalità dei dati emerge che sarà la deplezione dei residui nel sito di iniezione a determinare il periodo di sospensione.

Pertanto, non è possibile raccomandare periodi di sospensione per bovini e suini.

## **MOTIVI PER LA SOSPENSIONE DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Considerato quanto segue:

- il CVMP ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE nell'interesse della Comunità - sotto il profilo della sicurezza dei consumatori - in relazione alle autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio per Suramox 15% LA o denominazioni di cui all'allegato I;
- il CVMP ha valutato le informazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in risposta alla lista di domande concordate dal CVMP, l'argomentazione adottata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della richiesta di riesame del parere e i nuovi dati sui residui messi a disposizione dal titolare dell'AIC nella fase di riconsiderazione del parere sollecitata dalla Commissione Europea;
- il CVMP ha considerato che, sulla base dei dati di deplezione dei residui forniti in merito alla deplezione dei residui di amoxicillina quando viene somministrata per iniezione, non era possibile stabilire un periodo di sospensione per bovini e suini in quanto:
  - o nei bovini, la concentrazione dei residui nel sito dell'iniezione era ancora superiore all'MRL al momento dell'ultimo macello;
  - o nei suini, la concentrazione dei residui nei reni era ancora superiore all'MRL al momento dell'ultimo macello;
- il CVMP, dopo aver considerato i dati presentati ha concluso che i periodi di sospensione attualmente stabiliti per bovini e suini sono inadeguati a garantire che gli alimenti ottenuti da animali trattati non contengano residui che possono costituire un rischio sanitario per il consumatore,

il CVMP raccomanda che vengano sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio per Suramox 15% LA o denominazioni di cui all'allegato I sotto forma di sospensione iniettabile per suini e bovini.

Per poter valutare l'opportunità di ritirare la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sarebbero necessari dati sulla deplezione dei residui in momenti temporali successivi che consentano di determinare periodi di sospensione per bovini e suini (carne e frattaglie).

Per garantire una conclusione armonizzata sulla determinazione dei periodi di sospensione, si raccomanda vivamente di presentare al CVMP, perché possa valutarli, eventuali nuovi studi sulla deplezione dei residui utili per ritirare le sospensioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.