

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, PASKIRTIES GYVŪNŲ
RŪŠIŲ, VARTOJIMO BŪDŲ IR DAŽNUMO, REKOMENDUOJAMŲ DOZIŲ,
IŠLAUKOS LAIKOTARPIŲ IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ
VALSTYBĖSE NARĖSE, SUSIJUSIOSE SU KREIPIMOSI PROCEDŪRA, SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas ir dažnumas	Rekomenduojama dozė	Išlaukos laikotarpis (mėsai ir pienui)
Čekija	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Švirkščiamas tirpalas	150 mg/ml	Galvijai, kiaulės	Dvi injekcijos į raumenis kas 48 val.	15 mg amoksicilino/kg kūno masės (atitinka 1 ml/10 kg)	Mėsa ir subproduktai: Galvijai: 58 dienos Kiaulės: 35 dienos Pienas: 2,5 dienos
Ispanija ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Švirkščiamas tirpalas	150 mg/ml	Galvijai, kiaulės	Dvi injekcijos į raumenis kas 48 val.	15 mg amoksicilino/kg kūno masės (atitinka 1 ml/10 kg)	Mėsa ir subproduktai: Galvijai: 58 dienos Kiaulės: 35 dienos Pienas: 2,5 dienos
Italija	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Švirkščiamas tirpalas	150 mg/ml	Galvijai, kiaulės	Dvi injekcijos į raumenis kas 48 val.	15 mg amoksicilino/kg kūno masės (atitinka 1 ml/10 kg)	Mėsa ir subproduktai: Galvijai: 58 dienos Kiaulės: 35 dienos Pienas: 2,5 dienos
Prancūzija ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Švirkščiamas tirpalas	150 mg/ml	Galvijai, kiaulės	Dvi injekcijos į raumenis kas 48 val.	15 mg amoksicilino/kg kūno masės (atitinka 1 ml/10 kg)	Mėsa ir subproduktai: Galvijai: 58 dienos Kiaulės: 35 dienos Pienas: 2,5 dienos

¹ Registravimo liudijimas dar nesuteiktas

² Referencinė valstybė narė taikanti abipusio pripažinimo procedūrą

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ GALIOJIMO SUSTABDYMO PRIEŽASTYS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA SURAMOX 15%³ LA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

1. Įžanga

Suramox 15% LA yra vaistas, kurio sudėtyje yra beta laktaminio antibiotiko amoksicilino, priklausančio penicilinų grupei.

CVMP komitetas anksčiau atliko amoksicilino ir kitų penicilinų vertinimą, siekdamas nustatyti maksimalų leistiną vaisto likutį (MLL). Tačiau rekomenduojama penicilino vartojimo dienos dozė nebuvo nustatyta. Benzilpenicilino duomenis 1990 m. 36-ojo posėdžio metu nagrinėjo Maisto ir žemės ūkio organizacijos ir Pasaulio sveikatos organizacijos (FAO/PSO) Jungtinis maisto papildų ekspertų komitetas (JECFA). Aptarti keli žmonių, vartojusių maistą, kuriame buvo penicilino likučių, alerginių reakcijų atvejai. Literatūroje pranešta apie kitus atvejus, kurie nebuvo pateikti JECFA. Akivaizdu, kad penicilino likučiai sukėlė alergines reakcijas vartotojams ir kad kai kurios reakcijos buvo sunkios.

Penicilinų maksimaliai leistinam likučiui nustatyti CVMP taikė tą patį metodą kaip ir FAO/PSO Jungtinis maisto papildų ekspertų komitetas (JECFA). Atsižvelgdamas į tai, kad alergines reakcijas gali sukelti labai mažos dozės, JECFA komitetas rekomendavo, kad su maistu suvartojamo benzilpenicilino dozė turi būti kiek įmanoma mažesnė ir niekada neviršyti 30 µg pradinio vaisto vienam asmeniui. CVMP komitetas nustatė vaisto DLL siekdamas, kad vartotojas su visais maisto produktais negautų daugiau kaip 30 µg vaisto. Tad CVMP komiteto nustatytas benzilpenicilino MLL valgomuosiuose audiniuose yra 50 µg/kg.

Remdamasis šiais duomenimis CVMP komitetas nustatė amoksicilino bei kitų penicilinų MLL, o amoksicilinas dabar įtrauktas į Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2377/90 I priedą, kaip nurodyta lentelėje:

Vaistinė veiklioji medžiaga	Nustatomas likutis	Paskirties gyvūnų rūšys	MLL	Tiksliniai audiniai	Kitos nuostatos
Amoksicilinas	Amoksicilinas	Visi gyvūnai, iš kurių gaunami maisto produktai	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Raumenys Riebalai Kepenys Inkstai Pienas	

2. Likučių pasiūalinimo iš organizmo pradinių tyrimų įvertinimas

Kreipimosi procedūros metu registravimo liudijimo turėtojas pateikė likučių pasiūalinimo tyrimų su galvijais ir kiaulėmis duomenis.

Galvijų tyrimų metu dešimčiai patinų ir dešimčiai patelių (kūno masė 184 ± 24 kg) į raumenis buvo suleistos dvi Suramox 15% LA injekcijos, kuriose vaisto dozė buvo 15 mg/kg kūno masės (1 ml/10 kg). Pirmoji injekcija suleista į kairę sprando pusę, antroji injekcija po 48 valandų suleista į dešiniąją sprando pusę. Buvo suleidžiama nuo 15,0 iki 25,9 ml tirpalo. Grupės po 4 gyvūnus (2 patinus ir 2 pateles) buvo paskerstos po 1, 7, 14, 21 ir 36 dienų nuo paskutinės injekcijos. Vaisto toleravimui injekcijos vietoje įvertinti skerdimo metu buvo naudojama kairioji (pirmosios) injekcijos pusė. Taip pat buvo paimti raumenų (mišrūs galinio ketvirčio ir priekinio ketvirčio raumenų mėginiai), riebalų (mišrūs perirenalinų ir taukinės riebalų mėginiai) mėginiai, visos kepenys, abu inkstai ir dešinėsios (paskutinės) injekcijos vieta (maždaug 10 cm skersmens ir 6 cm gylio mėginys). Šie mėginiai buvo užšaldyti, homogenizuoti ir laikomi -80°C temperatūroje, o analizė atlikta po 4–6

³ Arba kitų pavadinimų vaistai, nurodyti I priede.

mėnesių (stabilios laikymo sąlygos patvirtintos). Visiems mėginiais buvo atliekama amoksicilino koncentracijos analizė taikant aukšto slėgio skysčių chromatografiją su UV detektoriumi (HPLC-UV), leistino kiekio limitas visuose audiniuose buvo 25 µg/kg.

Didžiausia likučių koncentracija buvo injekcijos vietose, po to – inkstuose. Po 1 dienos paskerstų gyvulių organizmo injekcijos vietose amoksicilino koncentracija siekė 5822–149831 µg/kg, po 7 dienų ji viršijo leistino kiekio limitą apie 21724 µg/kg, po 14 dienų koncentracija viršijo leistino kiekio limitą apie 1651 µg/kg, po 21 dienos koncentracija viršijo leistino kiekio limitą apie 472 µg/kg, o po 36 dienų ji viršijo leistino kiekio limitą apie 162 µg/kg.

Tyrimuose su kiaulėmis dešimčiai patinų ir dešimčiai patelių (kūno masė 42 ± 7 kg) buvo suleistos dvi Suramox 15% LA injekcijos į raumenis, kuriose vaisto dozė buvo 15 mg/kg kūno masės (1 ml/10 kg). Pirmoji injekcija suleista į kairę sprando pusę, antroji injekcija po 48 valandų - į dešiniąją sprando pusę. Buvo suleidžiama nuo 2,88 iki 5,52 ml tirpalo. Grupės po 4 gyvūnus (2 patinus, 2 pateles) buvo paskerstos po 1, 7, 14, 21 ir 27 dienų nuo paskutinės injekcijos. Vaisto toleravimui injekcijos vietoje įvertinti skerdimo metu buvo naudojama kairioji (pirmosios) injekcijos pusė. Taip pat buvo paimti raumenų (mišrūs galinio ketvirčio ir priekinio ketvirčio raumenų mėginiai), natūralios proporcijos odos ir riebalų mėginiai, visos kepenys, abu inkstai ir dešinėsios (paskutinės) injekcijos vieta (maždaug 10 cm skersmens ir 6 cm gylio mėginys). Šie mėginiai buvo užšaldyti, homogenizuoti ir laikomi -80°C temperatūroje, o analizė atlikta po 4–6 mėnesių, stabilios laikymo sąlygos patvirtintos. Visiems mėginiais buvo atliekama amoksicilino koncentracijos analizė taikant HPLC-UV (kepenims – fluorescencinę HPLC), leistino kiekio limitas visuose audiniuose buvo 25 µg/kg.

Didžiausia likučių koncentracija buvo injekcijos vietose, po to – inkstuose. Tačiau inkstuose vaisto likučių pasišalinimo procesas buvo nereguliarus. Po 1 dienos paskerstų gyvulių organizmo injekcijos vietose amoksicilino koncentracija siekė 14209–109535 µg/kg, po 7 dienų - 358–5429 µg/kg, po 14 dienų - 182–2816 µg/kg, po 21 dienos koncentracija viršijo leistino kiekio limitą apie 211 µg/kg, o po 27 dienų - apie 38 µg/kg. Po 1 dienos paskerstų gyvulių inkstuose amoksicilino koncentracija siekė 5446–9896 µg/kg, po 7 dienų - 45–811 µg/kg, po 14 dienų ji viršijo leistino kiekio limitą, po 21 dienos ji viršijo leistiną kiekio limitą apie 180 µg/kg, o po 27 dienų - apie 62 µg/kg.

2.1 Suramox 15% LA išlaukos laikotarpių apskaičiavimas

Registravimo liudijimo turėtojas iš pradžių pateikė likučių pasišalinimo tyrimų su galvijais ir su kiaulėmis duomenis, kai gyvūnai buvo gydomi rekomenduojamomis vaisto dozėmis. Tačiau šių tyrimų duomenys šiame etape neleidžia pakankamai patikimai nustatyti išlaukos laikotarpio galvijams ir kiaulėms.

Išlaukos laikotarpis galvijams buvo nustatomas pagal injekcijos vietos audinius, o amoksicilino likučio koncentracija injekcijos vietose buvo didesnė už MLL paskutinio skerdimo metu. Pateiktiems duomenims negalima taikyti nei statistinių (didelės ekstrapoliacijos), nei alternatyvių metodų (MLL viršijusios vertės paskutinio atskaitos taško metu), tad išlaukos laikotarpio negalima nustatyti pagal „Poveikio normalizavimo periodo nustatymo metodo gaires“ (*Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods*, EMEA/CVMP/036/95-FINAL). Taip pat duomenys gauti iš maždaug 200 kg sveriančių gyvūnų, kuriems visa dozė suleidžiama vienos injekcijos metu, tačiau sunkesniems gyvūnams, kuriems reikia skirti kelias injekcijas, gali išaiškėti kitos pasekmės. Be to, likučių nustatymo analizės metodas nebuvo pakankamai pagrįstas.

Kiaulėms, sveriančioms 40–50 kg, remiantis vaisto likučių duomenimis injekcijos vietoje, galima nustatyti 35 dienų išlaukos laikotarpį. Tačiau vaisto likučių pasišalinimas iš inkstų buvo nereguliarus, o paskutinio skerdimo metu likučių koncentracija vis dar buvo didesnė už MLL. Tad nuspręsta, kad išlaukos laikotarpis turi būti nustatomas pagal likučio kiekį inkstuose. Remiantis pateiktais duomenimis negalima patikimai nustatyti išlaukos laikotarpio pagal likučio kiekį inkstuose, naudojant statistinį arba alternatyvų metodą.

3. Nuomonės peržiūrėjimas

Dokumente, kuriame išsamiai nurodytos priežastys, kodėl reikalaujama peržiūrėti nuomonę, registravimo liudijimo turėtojas teigė, kad trys iš aštuonių inkstų mėginių, kuriuose amoksicilino

koncentracijos viršija MLL praėjus 21 ir 27 dienoms po paskutinio vaistų suvartojimo, turėtų būti laikomi artefaktais dėl nuo normos nukrypstančios likučių pasišalinimo periodo kinetikos.

Nors didesnės už MLL amoksicilino koncentracijos, nustatytos du kartus po to, kai buvo gauti palankūs rezultatai tiriant po 14 dienų skerstus gyvulius, gali būti artefaktas, taip pat galima manyti, kad neteisingi buvo ir po 14 dienų paskerstų gyvulių tyrimų rezultatai. Atsižvelgiant į tai, kad tyrimas buvo atliktas laikantis GLP, CVMP negali paprasčiausia atmesti šių rezultatų, ypač todėl, kad iš viso buvo gauti trys „teigiami“ mėginiai.

Registravimo liudijimo turėtojas taip pat teigė, kad tyrimų metodas galbūt irgi nebuvo pats tinkamiausias, cituodamas pastarojo meto leidinį, kuriame nurodyta, kad atkuriamumo metodą būtina tobulinti taikant deproteinizavimo procedūras. Darant prielaidą, kad registravimo liudijimo turėtojas remiasi rimtais moksliniais argumentais, ir kad todėl metodas turėjo būti papildytas dar viena valymo procedūra, kuri pagerintų atkuriamumą, šio argumento trūkumas – šis metodas turėjo lemti neteisingus visų mėginių rezultatus. Be to, taikytas metodas buvo nuolat vertinamas naudojant sustiprintus mėginius. Kadangi vertinimo duomenys atitiko priimtas specifikacijas, CVMP negali pritarti tam, kad MLL viršijančius rezultatus būtų galima paprasčiausia priskirti artefaktams.

Registravimo liudijimo turėtojas taip pat teigė, kad taikytu fluorimetriniu metodu taip pat buvo galima aptikti ir amoksicilino irimo produktų, todėl ataskaitoje galėjo būti nurodytos per didelės koncentracijos. Kadangi naudojant įvertintą metodą buvo taikomos ir atitinkamos kontrolės priemonės, CVMP nuomone, nedera laikyti metodą netiksliu, tvirtinant, kad jis tinkamas visiems kitiems rezultatams.

4. Naujų duomenų įvertinimas pagal Europos Komisijos pakartotinio CVMP svarstymo reikalavimą

Pakartotinai svarstant CVMP nuomonę buvo pateikti vieno naujo galvijų GLP tyrimo ir dviejų papildomų kiaulių GLP likučių tyrimų duomenys.

Šešiolika galvijų buvo paskersta 7, 14, 46 ir 57 dieną po gydymo Suramox. Visais atvejais vaisto likučiai raumenyse, riebaluose, kepenyse ir inkstuose neviršijo MLL. Likučiai injekcijos vietoje buvo dideli ir net vėliausiai paskerstų galvijų atveju iki 5 kartų viršijo raumenų MLL.

Šešiolika kiaulių buvo paskersta 7, 14, 21 ir 27 dieną po gydymo Suramox. Visais atvejais vaisto likučiai raumenyse, riebaluose ir kepenyse neviršijo MLL. Likučiai po 7 dienų paskerstų kiaulių inkstuose nebuvo vienodi (intervalas nuo neviršijančių MLL kiekių iki 150 µg/kg). Visų vėliau paskerstų kiaulių inkstuose jie neviršijo MLL. Likučiai injekcijos vietoje buvo dideli ir iki 5 kartų viršijo raumenų MLL net vėliausiai paskerstų kiaulių organizmuose.

Papildomo tyrimo metu aštuonios kiaulės buvo paskerstos 30 ir 36 dieną po gydymo Suramox. Likučiai buvo tiriami tik injekcijos vietoje. Tyrimų rezultatai parodė, kad visais atvejais vaisto likučiai neviršijo raumenyse esančio MLL, išskyrus 1 atvejį (po 36 d. paskersta kiaulė), kai raumenų MLL buvo viršytas 6 kartus. Be to, negauta duomenų apie 1 po 30 d. paskerstą kiaulę.

5. Išlaukos laikotarpio nustatymas išnagrinėjus visų likučių pasišalinimo tyrimų, atliktų su kiaulėmis ir galvijais rezultatus

Pateikdamas naujo likučių pasišalinimo tyrimo su galvijais duomenis registravimo liudijimo turėtojas pasiūlė nustatyti 96 dienų išlaukos laikotarpį, pagrįstą statistiniu metodu. Vis dėlto registravimo liudijimo turėtojas, žodžiu duodamas paaiškinimus Komitetui dėl naujų pateiktų duomenų, sutiko, kad išlaukos laikotarpiai galvijams negali būti nustatyti remiantis turimais duomenimis.

CVMP nusprendė, kad statistinis metodas negali būti taikomas pateiktiems naujų tyrimų duomenims. Negalėtų būti taikomas ir alternatyvus metodas, nes paskutinio atskaitos taško metu koncentracija injekcijos vietoje iki 5 kartų viršijo MLL raumenims.

Pateikdamas naujus likučių pasišalinimo tyrimo su kiaulėmis duomenis registravimo liudijimo turėtojas pasiūlė 38 dienų išlaukos laikotarpį, pagrįstą dviem tyrimais.

CVMP pažymėjo, kad registravimo liudijimo turėtojas, apskaičiuodamas išlaukos laikotarpį, atmetė dviejų stebėjimų (kaip netinkamų) rezultatus. CVMP nusprendė, kad tai moksliskai nepagrįsta. Negalima taikyti nei statistinio, nei alternatyvaus metodo, nes paskutinio atskaitos taško metu MLL raumenims buvo viršyta iki 6 kartų.

Remdamasis pradiniu likučių pašalinimo tyrimu su kiaulėmis, CVMP nusprendė, kad išlaukos laikotarpis turi būti nustatomas pagal likučio kiekį inkstuose. Vis dėlto, atsižvelgdamas į du naujus likučių pašalinimo tyrimus su kiaulėmis, CVMP nusprendė, kad visi duomenys rodo, jog išlaukos laikotarpis turėtų būti nustatomas pagal likučio kiekį injekcijos vietoje.

Todėl išlaukos laikotarpiai galvijams ir kiaulėms negali būti rekomenduoti.

REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ GALIOJIMO SUSTABDYMO PRIEŽASTYS

Kadangi:

- CVMP apsvaustė kreipimasi pagal Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnį dėl Suramox 15 % LA arba I priede nurodytų šio pavadinimo variantų nacionalinių registravimo liudijimų atsižvelgiant į Bendrijos tikslą užtikrinti vartotojų saugumą;
- CVMP įvertino registravimo liudijimo turėtojo informaciją, pateiktą atsakant į CVMP parengtą klausimų sąrašą, registravimo liudijimo turėtojo pateiktus argumentus, kuriais grindžiamas prašymas peržiūrėti sprendimą ir naujų likučių tyrimų duomenis, kuriuos registravimo liudijimo turėtojas pateikė Europos Komisijos pareikalauto pakartotinio CVMP nuomonės svarstymo metu;
- atsižvelgdamas į pateiktus likučių pasiūalinimo duomenis, susijusius su injekcijos būdu skiriamo amoksicilino likučių pasiūalinimu iš organizmo, CVMP nusprendė, kad neįmanoma nustatyti išlaukos laikotarpio galvijams ir kiaulėms, nes
 - o galvijams paskutinio skerdimo metu likučių koncentracija vis dar buvo didesnė už MLL;
 - o kiaulėms paskutinio skerdimo metu likučių koncentracija inkstuose vis dar buvo didesnė už MLL;
- išnagrinėjęs pateiktus duomenis CVMP nusprendė, kad šiuo metu patvirtinti išlaukos laikotarpiai galvijams ir kiaulėms negali tinkamai užtikrinti, kad maisto produktuose, gaunamuose iš šiuo vaistu gydytų gyvūnų, nebus vaisto likučių, galinčių kelti pavojų vartotojų sveikatai;

Veterinarinių vaistų komitetas rekomenduoja sustabdyti vaisto Suramox 15% LA arba šio pavadinimo variantų, nurodytų I priede ir tiekiamų švirksčiamo tirpalo forma kiaulėms ir galvijams, registravimo liudijimų galiojimą.

Siekiant, kad sprendimas dėl registravimo liudijimų galiojimo sustabdymo būtų panaikintas, turi būti pateikti nauji likučių pasiūalinimo iš organizmo tyrimų duomenys, kurie sudarytų galimybę nustatyti išlaukos laikotarpius, susijusius su galvijų ir kiaulių mėsos ir subproduktų gamyba.

Siekiant užtikrinti, kad išlaukos laikotarpiai būtų nustatyti remiantis bendromis išvadomis, itin rekomenduojama pateikti CVMP vertinimui visus naujų likučių pasiūalinimo iš organizmo tyrimų duomenis, kuriais remiantis būtų galima panaikinti sustabdytą registravimo liudijimų galiojimą.