

I PIELIKUMS

**PĀRSKATĪŠANAS SKARTO NOSAUKUMU, FARMACEITISKO FORMU, STIPRUMU,
DZĪVNIEKU SUGU, IEVADĪŠANAS BIEŽUMA UN VEIDU, IETEICAMO DEVU, ZĀĻU
IZDALĪŠANĀS LAIKA, REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU DALĪBVALSTĪS
SARAKSTS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids un biežums	Ieteicamā deva	Zāļu izdalīšanās laiks (gaļai un pienam)
Čehija	Virbac S.A. Iere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Suspensija injekcijai	150 mg/ml	Liellopi, cūkas	Divas intramuskulāras injekcijas ar 48 stundu intervālu	15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/10 kg)	Gaļai un subproduktiem Liellopi: 58 dienas Cūkas: 35 dienas Pienam: 2,5 dienas
Spānija ¹	Virbac S.A. Iere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Suspensija injekcijai	150 mg/ml	Liellopi, cūkas	Divas intramuskulāras injekcijas ar 48 stundu intervālu	15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/10 kg)	Gaļai un subproduktiem Liellopi: 58 dienas Cūkas: 35 dienas Pienam: 2,5 dienas
Itālija	Virbac S.A. Iere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Suspensija injekcijai	150 mg/ml	Liellopi, cūkas	Divas intramuskulāras injekcijas ar 48 stundu intervālu	15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/10 kg)	Gaļai un subproduktiem Liellopi: 58 dienas Cūkas: 35 dienas Pienam: 2,5 dienas
Francija ²	Virbac S.A. Iere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Suspensija injekcijai	150 mg/ml	Liellopi, cūkas	Divas intramuskulāras injekcijas ar 48 stundu intervālu	15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/10 kg)	Gaļai un subproduktiem Liellopi: 58 dienas Cūkas: 35 dienas Pienam: 2,5 dienas

¹ Reģistrācijas apliecība izsniegšanas posmā

² Atsauces dalībvalsts savstarpējās atzišanas procedūrā

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
APTURĒŠANAI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

SURAMOX 15% LA³ ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

1. Ievads

Suramox 15% LA satur amoksicilīnu, kas ir penicilīnu grupai piederoša beta laktāma antibiotika.

CVMP jau agrāk bija izvērtējusi amoksicilīnu kopā ar citiem penicilīniem, lai noskaidrotu maksimālo pieļaujamo zāļu atliekvielu daudzumu (MRL). Tomēr penicilīniem netika noteikta pieļaujamā dienas deva (PDD). Benzilpenicilīnu apsprieda Apvienotā PLO/PVO ekspertu komiteja par pārtikas piedevām (JECFA) tās 36. sanāksmē 1990. gadā. Tika izskatīti vairāki alerģisku reakciju gadījumi cilvēkiem, kas bija ēduši pārtiku, kura saturēja penicilīna atliekvielas. Vēlāk literatūrā bija publicēti ziņojumi par citiem gadījumiem, kas nebija zināmi JECFA. Bija skaidrs, ka penicilīna atliekvielas izsauc alerģiskas reakcijas patērētājos un ka dažas no šīm reakcijām bija nopietnas.

Nosakot maksimāli pieļaujamo atlieku daudzumu (MRL) penicilīniem, CVMP izmantoja tādu pašu pieeju kā Apvienotā PLO/PVO ekspertu komiteja par pārtikas piedevām (JECFA). Ņemot vērā alerģisko reakciju gadījumus, ko izsauc ļoti mazas devas, JECFA ieteica ar pārtiku uzņemamo benzilpenicilīna dienas devu noteikt praktiski iespējami zemākā līmenī, jebkurā gadījumā mazāku par 30 µg sākotnējo zāļu vienam cilvēkam. CVMP noteica MRL tā, lai patērētājs ar pārtiku neuzņemtu vairāk par šo ikdienas robeždevu 30 µg. Tā CVMP noteica MRL benzilpenicilīnam ēdamos audos 50 µg/kg.

Pamatojoties uz to, CVMP ieteica MRL amoksicilīnam un citiem penicilīniem, pašlaik amoksicilīns ir iekļauts Padomes Regulas (EEK) Nr. 2377/90 I pielikumā saskaņā ar šeit norādīto tabulu.

Farmakoloģiski aktīvā viela	Marķieratlikumviela	Dzīvnieku suga	MRL	Mērķaudi	Citi noteikumi
Amoksicilīns	Amoksicilīns	Visas pārtiku producējošās sugas	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	muskuļi taukaudi aknas nieres piens	

2. Sākotnēji iesniegto atlikumvielu izzušanas pētījumu izvērtējums

Pārskatīšanas procedūrai RAĪ iesniedza vienu pētījumu par atliekvielām liellopos un vienu pētījumu par cūkām.

Desmit govīm un desmit buļļiem (ķermeņa svars: 184 ± 24 kg) ievadīja divas intramuskulāras Suramox 15% LA injekcijas (15 mg uz 1 kg ķermeņa svara jeb 1 ml uz 10 kg). Pirmo injekciju izdarīja kakla kreisās puses muskuļos, otro injekciju izdarīja pēc 48 stundām kakla labajā pusē. Injekcijas šķidruma tilpums bija 15,0 līdz 25,9 ml. 4 dzīvnieku grupas (2 buļļi un 2 govīs) tika nokautas 1, 7, 14, 21 un 36 dienas pēc pēdējās injekcijas. Pēc nokaušanas kreisā (pirmā) injekcijas vieta tika paņemta vietējās tolerances novērtēšanai. Papildus tam tika paņemti muskuļu paraugi (jaukts paraugs no aizmugures/priekšējās daļas muskuļiem), taukaudiem (jaukts paraugs no galvas daļas/iekšējiem taukaudiem), visiem aknu audiem, abām nierēm un labās (pēdējās) injekcijas vietas (aptuveni izmēri – diametrs 10 cm, dziļums 6 cm). Šie paraugi tika iesaldēti, homogenizēti un uzglabāti -80 °C temperatūrā līdz analizēšanai pēc 4 līdz 6 mēnešiem (uzglabāšanas stabilitāte apstiprināta). Visos paraugos analizēja amoksicilīna koncentrāciju, izmantojot augstspiediena šķidruma hromatogrāfijas-UV metodi ar noteikšanas robežu 25 µg/kg visiem audiem.

³ Vai I pielikumā norādītās cita nosaukuma saistītās zāles
LV

Visaugstākā atliekvielu koncentrācija bija injekcijas vietās, tām sekoja nierēs. Injekcijas vietās amoksicilīna koncentrācija bija no 5822 līdz 149831 µg/kg 1. dienā; no līmeņa, kas zemāks par noteikšanas robežu līdz 21724 µg/kg 7. dienā; no līmeņa, kas zemāks par noteikšanas robežu līdz 1651 µg/kg 14. dienā; no līmeņa, kas zemāks par noteikšanas robežu līdz 472 µg/kg 21. dienā un no līmeņa, kas zemāks par noteikšanas robežu līdz 162 µg/kg 36. dienā.

Desmit cūku tēviņiem un desmit mātītēm (ķermeņa svars 42 ± 7 kg) ievadīja divas intramuskulāras Suramox 15% LA injekcijas devā 15 mg uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml uz 10 kg). Pirmo injekciju izdarīja kakla kreisās puses muskuļos, otro injekciju izdarīja pēc 48 stundām kakla labajā pusē. Injekciju tilpums bija robežās no 2,88 līdz 5,52 ml. 4 dzīvnieku grupas (2 tēviņi, 2 mātītes) tika nokautas 1, 7, 14, 21 un 27 dienas pēc pēdējās injekcijas. Pēc nokaušanas kreisā (pirmā) injekcijas vieta tika paņemta vietējās tolerances novērtēšanai. Turklāt paraugi tika paņemti no muskuļiem (jaukts paraugs no aizmugures/priekšējās daļas muskuļiem), ādas un taukiem dabīgās proporcijās, visas aknas, abām nierēm un labās (pēdējās) injekcijas vietas (aptuvenie izmēri – diametrs 10 cm, dziļums 6 cm). Šie paraugi tika sasaldēti, homogenizēti un uzglabāti -80 °C temperatūrā līdz analizēšanai pēc 4 līdz 6 mēnešiem; uzglabāšanas stabilitāte apstiprināta. Visos paraugos analizēja amoksicilīna koncentrāciju, izmantojot augstspiediena šķidrums hromatogrāfijas-UV metodi (HPLC ar fluorescenci aknām) ar noteikšanas robežu 25 µg/kg visiem audiem.

Visaugstākā atliekvielu koncentrācija bija injekciju vietās, tām sekoja nierēs. Tomēr atliekvielu izžušanas profils nierēs norādīja uz neregulāru profilu. Injekciju vietās amoksicilīna koncentrācija bija no 14209 līdz 109535 µg/kg 1. dienā; no 358 līdz 5429 µg/kg 7. dienā; no 182 līdz 2816 µg/kg 14. dienā; no līmeņa zem noteikšanas robežas līdz 211 µg/kg 21. dienā un no līmeņa zem noteikšanas robežas līdz 38 µg/kg 27. dienā. Nierēs amoksicilīna koncentrācija bija no 5446 līdz 9896 µg/kg 1. dienā; no 45 līdz 811 µg/kg 7. dienā; zem noteikšanas robežas 14. dienā; no līmeņa zem noteikšanas robežas līdz 180 µg/kg 21. dienā un no līmeņa zem noteikšanas robežas līdz 62 µg/kg 27. dienā.

2.1 Suramox 15% LA zāļu izdalīšanās laika aprēķini

RAĪ sākotnēji iesniedza datus par atliekvielu daudzumu liellopos un cūkās, izmantojot vērtējamās zāles ārstēšanai ieteiktajā devā. Tomēr no šiem pētījumiem iegūtie dati neļauj šajā stadijā noteikt zāļu izdalīšanās laiku liellopiem un cūkām ar vēlamu ticamības līmeni.

Liellopiem zāļu izdalīšanās laika noteikšanai kalpoja injekcijas vieta un amoksicilīna atliekvielu koncentrācijas injekcijas vietās joprojām bija virs MRL līmeņa pēdējā nokaušanas dienā. Nedz statistiskā (lielas ekstrapolācijas), nedz alternatīvā pieeja (vērtības virs MRL pēdējā nokaušanas dienā) nevar tikt pielietota iesniegtajiem datiem, tāpēc zāļu izdalīšanās laiku nevarēja noteikt atbilstoši "Norādījumiem: pieeja zāļu izdalīšanās laika saskaņošanai" (EMA/CVMP/036/95-FINAL). Bez tam dati tika iegūti no dzīvniekiem, kas svēra apmēram 200 kg un saņēma tikai vienu injekciju ar ievadāmo devu, kas noteikti neatbilst smagākiem dzīvniekiem, kam vajadzīgas vairākas injekcijas. Bez tam atliekvielu noteikšanas analītiskā metode nebija pietiekami validēta.

Pamatojoties uz atliekvielām injekcijas vietās, 40-50 kg smagām cūkām bija iespējams noteikt zāļu izdalīšanās laiku 35 dienas. Tomēr atliekvielas nierēs uzrādīja neregulāru samazināšanās profilu, un koncentrācija, kas pārsniedz MRL, bija joprojām novērojama pēdējā nokaušanas dienā. Tāpēc nierēs tika uzskatītas par audiem zāļu izdalīšanās laika noteikšanai. Pieejamie dati neļāva noteikt ticamu zāļu izdalīšanās laiku pamatojoties uz atliekvielām nierēs ne ar statistisko, ne alternatīvo metodi.

3. Atzinuma pārskatīšana

Atzinuma pārskatīšanas sīki izstrādātajā pamatojumā reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) apstrīdēja to, ka trīs no astoņiem nieru paraugiem ar amoksicilīna koncentrāciju, kas pārsniedz MRL 21. un 27. dienā pēc pēdējās injekcijas, ir uzskatāms par artefaktu sakarā ar anomālajiem atliekvielu samazināšanās kinētiskajiem parametriem.

Lai arī amoksicilīna koncentrāciju, kas pārsniedz MRL divos laika punktos, sekojot acīmredzamam tīram rezultātam pēc 14 dienām, varētu uzskatīt par artefaktu, vienlaikus var apstrīdēt pēc 14 dienām sniegto rezultātu patiesumu. Ņemot vērā, ka šis pētījums bija veikts atbilstoši labai laboratorijas praksei, CVMP nedrīkst neievērot attiecīgos rezultātus, jo īpaši tā kā kopumā tika atrasti trīs paraugi ar „pozitīvu” rādītāju.

RAĪ piebilda, ka izmantotā metode iespējams nebija veikta atbilstoši stingriem noteikumiem un citēja nesenu publikāciju, kurā minēta vajadzība pēc deproteinizācijas pasākumiem, lai uzlabotu analītisko metožu piemērošanu. Pieņemot, ka RAĪ ir sniedzis derīgu zinātnisko viedokli un ka rādītāju uzlabošanai metodē būtu iekļauta papildus iztīrīšana, šī argumenta vājais punkts bija tas, ka šādi visu paraugu rezultāti ir nepietiekami novērtēti. Turklāt nodrošināto metodi apstiprināja, intervālā izmantojot pastiprinātus paraugus. Tā kā validācijas dati atbilst atzītajām specifiskajām, CVMP neuzskatīja par pareizu neņemt vērā to, ka rādītāji virs MRL ir artefakts.

Visbeidzot RAĪ apstrīdēja, ka izmantojot fluorimetrisko metodi bija iespējams noteikt amoksicilīna noārdīšanas līdzekļu atliekvielas, un tādējādi ziņotā koncentrācija iespējams ir novērtēta par augstu. Tā kā līdz ar atbilstošajām pārbaudēm tika izmantota atzīta metode, CVMP neuzskatīja par piemērotu šo metodi noteikt par spēkā neesošu, kamēr tiek apspriests tās derīgums attiecībā uz pārējiem rezultātiem.

4. Jauno datu novērtējums, kas iesniegti papildus, sakarā ar pārskatīšanas prasību Eiropas Komisijai

Atzinuma pārskatīšanas procedūras gaitā tika iesniegts viens jauns GLP pētījums ar liellopiem un divi papildu GLP atliekvielu pētījumi ar cūkām.

7., 14., 46. un 57. dienā pēc ārstēšanas ar Suramox tika nokauti sešpadsmit liellopi. Visos laika punktos atliekvielu līmenis muskuļos, taukos, aknās un nierēs bija zemāks par MRL. Atliekvielu līmenis injekcijas vietās bija augsts un pēdējā laika punktā joprojām līdz 5 reizēm augstāks, nekā muskuļu MRL.

7., 14., 21. un 27. dienā pēc ārstēšanas ar Suramox tika nokautas sešpadsmit cūkas. Visos laika punktos atliekvielu līmenis muskuļos, taukos un aknās bija zemāks par MRL. Atliekvielu līmenis nierēs bija robežās no līmeņa, kas zemāks par noteikšanas robežu, līdz 150 µg/kg pēc 7 dienām, un zemāks par noteikšanas robežu vēlākos laika punktos. Atliekvielu līmenis injekcijas vietās bija augsts un pēdējā laika punktā joprojām līdz 5 reizēm augstāks, nekā muskuļu MRL.

Papildu pētījumā 30. un 36. dienā pēc ārstēšanas ar Suramox tika nokautas astoņas cūkas. Atliekvielas tika pētītas tikai injekcijas vietās. Novērotie rezultāti liecināja, ka atliekvielu līmenis ir zemāks par muskuļu MRL visos laika punktos, izņemot 1 dzīvniekam pēdējā laika punktā, kuram koncentrācija bija 6 reizes augstāka nekā muskuļu MRL. Vienam dzīvniekam trūka rezultātu par 30. dienu.

5. Izdalīšanās laika noteikšana cūkām un liellopiem pēc visu pieejamo atliekvielu pētījumu novērtēšanas

Iesniedzot jauno atliekvielu pētījumu ar liellopiem, RAĪ piedāvāja noteikt 96 dienu ilgu izdalīšanās laiku liellopiem, kas bija pamatots ar statistikas metodi. Sniedzot mutiskus paskaidrojumus Komitejai sakarā ar jaunajiem datiem, RAĪ tomēr piekrita, ka uz pieejamo datu pamata liellopiem nebija iespējams noteikt izdalīšanās laiku.

CVMP secināja, ka, pamatojoties uz iesniegtajiem jaunā pētījuma datiem, nevarēja pielietot statistisko metodi. Nevarēja izmantot alternatīvu metodi, jo pēdējā laika punktā atliekvielu koncentrācija injekcijas vietā bija līdz 5 reizēm augstāka nekā muskuļu MRL.

Iesniedzot jaunus atliekvielu pētījumus ar cūkām, RAĪ piedāvāja noteikt 38 dienu ilgu izdalīšanās laiku, pamatojot to ar diviem iesniegtajiem pētījumiem.

CVMP atzīmēja, ka, aprēķinot izdalīšanās laiku, RAĪ ir izslēdzis divus novērojumus kā pārāk lielas novirzes no vidējiem. CVMP secināja, ka tas nav zinātniski attaisnojams. Nebija iespējams lietot ne statistisko, ne alternatīvo metodi, jo pēdējā laika punktā atliekvielu līmenis injekcijas vietā bija līdz 6 reizēm augstāks nekā muskuļu MRL.

No sākotnējā atliekvielu izdalīšanās pētījuma ar cūkām CVMP secināja, ka nieres uzskatāmas par ierobežojošiem audiem zāļu izdalīšanas laika noteikšanai. Tomēr, ņemot vērā arī divus jaunus atliekvielu izžušanas pētījumus ar cūkām, CVMP secina, ka datu kopums norāda uz atliekvielu izžušanu injekcijas vietā kā noteicošo izdalīšanās laika noteikšanai.

Tāpēc nevar izdarīt ieteikumu par izdalīšanās laiku liellopiem un cūkām.

PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU APTURĒŠANAI

Tā kā:

- CVMP izskatīja ierosinājumu, kas iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu Kopienas interesēs attiecībā uz lietotāja drošību valsts reģistrācijas apliecībās saistībā ar Suramox 15% LA vai šīm zālēm ar citiem nosaukumiem, kuri norādīti atzinuma I pielikumā;
- CVMP novērtēja informāciju, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza kā atbildi uz CVMP apstiprināto jautājumu sarakstu, reģistrācijas apliecības īpašnieka argumentāciju, lai pamatotu atzinuma pārskatīšanas lūgumu, un jaunos datus par atliekvielām, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza Eiropas Komisijas pieprasītās atzinuma pārskatīšanas gaitā;
- CVMP uzskatīja, ka pamatojoties uz atliekvielu samazināšanās datiem par ar injekciju ievadīta amoksicilīna atliekvielu samazināšanos, nebija iespējams noteikt zāļu izdalīšanās laiku liellopiem un cūkām, jo:
 - o liellopos atliekvielu koncentrācija injekcijas vietā pēc pēdējās nokaušanas dienas joprojām pārsniedza MRL;
 - o cūkās atliekvielu koncentrācija nierēs pēc pēdējās nokaušanas dienas joprojām pārsniedza MRL;
- CVMP, izskatot sniegtos datus, secināja, ka pašreiz apstiprinātais zāļu izdalīšanās laiks liellopiem un cūkām nav pietiekams, lai nodrošinātu, ka pārtikas vielas, kas iegūtas no apstrādātā dzīvnieka, nesatur atliekvielas, kas var radīt veselības apdraudējumu patērētājam;

CVMP iesaka apturēt Suramox 15% LA un radniecīgo nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecību, kuras uzskaitītas I pielikumā, ko piedāvā kā suspensijas injekciju cūkām un liellopiem.

Lai atceltu reģistrācijas apliecību apturēšanu, būtu nepieciešami dati par atliekvielu izzušanu vēlākos laika punktos, kas dotu iespēju noteikt izdalīšanās laiku gaļai un subproduktiem kā liellopiem, tā arī cūkām.

Lai nodrošinātu saskaņotu secinājumu par izdalīšanās laiku noteikšanu, ļoti ieteicams iesniegt CVMP novērtēšanai jaunos atliekvielu izzušanas pētījumus, kas paredzēti reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanai.