

## **ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY, GATUNKÓW ZWIERZĄT,  
CZĘSTOŚCI I DRÓG PODANIA, ZALECANYCH DAWEK, OKRESÓW KARENCJI I  
PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH POSIADAJĄCYCH POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ PAŃSTW CZŁONKOWSKICH, KTÓRYCH  
DOTYCZY PROCEDURA ARBITRAŻU**

Państwo członkowski	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstotliwość i droga podawania	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Czechy	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Zawiesina do wstrzykiwań	150 mg/ml	Bydło, trzoda chlewna	Dwa zastrzyki domięśniowo w odstępie 48 godzin	15 mg amoksycyliny/kg masy ciała (równowartość 1ml/10 kg)	Mięso i podroby: Bydło: 58 dni Trzoda chlewna: 35 dni  Mleko: 2,5 dnia
Hiszpania <sup>1</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros -Cedex	Stabox 15% LA	Zawiesina do wstrzykiwań	150 mg/ml	Bydło, trzoda chlewna	Dwa zastrzyki domięśniowo w odstępie 48 godzin	15 mg amoksycyliny/kg masy ciała (równowartość 1ml/10 kg)	Mięso i podroby: Bydło: 58 dni Trzoda chlewna: 35 dni  Mleko: 2,5 dnia
Włochy	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Zawiesina do wstrzykiwań	150 mg/ml	Bydło, trzoda chlewna	Dwa zastrzyki domięśniowo w odstępie 48 godzin	15 mg amoksycyliny/kg masy ciała (równowartość 1ml/10 kg)	Mięso i podroby: Bydło: 58 dni Trzoda chlewna: 35 dni  Mleko: 2,5 dnia
Francja <sup>2</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Zawiesina do wstrzykiwań	150 mg/ml	Bydło, trzoda chlewna	Dwa zastrzyki domięśniowo w odstępie 48 godzin	15 mg amoksycyliny/kg masy ciała (równowartość 1ml/10 kg)	Mięso i podroby: Bydło: 58 dni Trzoda chlewna: 35 dni  Mleko: 2,5 dnia

<sup>1</sup> Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oczekujące na przyznanie

<sup>2</sup> Referencyjne państwo członkowskie do procedury wzajemnego uznawania

**ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU SURAMOX 15% LA<sup>3</sup>

#### 1. Wprowadzenie

Suramox 15% LA zawiera amoksycylinę, która jest antybiotykiem beta-laktamowym z grupy penicylin.

Amoksycylina została wcześniej poddana ocenie przez CVMP razem z innymi lekami z grupy penicylin, w celu ustalenia najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości (*ang.* maximum residue limits - MRL). Jednakże dla leków z grupy penicylin nie ustalono ADI. Benzylopenicylina została poddana ocenie przez Wspólny Komitet Ekspertów FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności (JECFA) na 36. posiedzeniu Komitetu w 1990 r. Rozpatrzono kilka przypadków reakcji alergicznych u ludzi, po spożyciu żywności zawierającej pozostałości penicyliny. W literaturze opublikowano także raporty dotyczące innych przypadków, które nie zostały udostępnione JECFA. Było oczywiste, że pozostałości penicyliny przyczyniły się do wystąpienia reakcji alergicznych u konsumentów, oraz że niektóre z tych reakcji miały poważny przebieg.

Przy ustalaniu najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości (MRL) penicylin, CVMP przyjął takie samo podejście jak JECFA. Mając na uwadze przypadki reakcji alergicznych po bardzo małych dawkach, JECFA zalecił, aby codzienne spożycie benzylopenicyliny znajdującej się w pożywieniu było możliwie najmniejsze, a w każdym razie poniżej 30 µg leku na osobę. CVMP ustalił takie najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości, aby codzienne spożycie przez konsumenta w przypadku wszystkich produktów spożywczych nie przekraczało progu 30 µg. A zatem najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości ustalone przez CVMP dla benzylopenicyliny wynoszą 50 µg/kg dla tkanek jadalnych.

Na tej podstawie CVMP zaproponował najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości amoksycyliny i innych leków z grupy penicylin, a amoksycylina została umieszczona w Aneksie I rozporządzenia Rady nr (EWG) 2377/90, zgodnie z poniższą tabelą:

Substancja farmakologicznie czynna	Pozostałość znacznikowa	Gatunek zwierząt	Najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości	Tkanka docelowa	Inne postanowienia
Amoksycylina	Amoksycylina	Wszystkie gatunki dostarczające mięsa	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Mięśnie Tłuszcz Wątroba Nerki Mleko	

#### 2. Ocena wstępnie przedstawionych badań nad zmniejszeniem poziomu pozostałości

Do celów procedury arbitrażu, podmiot odpowiedzialny przedstawił jedno badanie nad pozostałościami przeprowadzone z udziałem bydła i jedno badanie z udziałem trzody chlewnej.

W grupie bydła, dziesięciu samcom i dziesięciu samicom (masa ciała: 184 ± 24 kg) podano domięśniowo dwa zastrzyki zawierające Suramox 15% LA w dawce 15 mg/kg masy ciała (1 ml na 10 kg). Pierwszy zastrzyk podano domięśniowo po lewej stronie szyi, drugi zastrzyk podano 48 godzin później po prawej stronie szyi. Wielkość zastrzyku wahała się w granicach 15,0 do 25,9 ml. Grupy składające się z 4 zwierząt (2 samce i 2 samice) zostały poddane ubojowi 1, 7, 14, 21 i 36 dni po podaniu ostatniego zastrzyku. Przy uboju fragment ciała po lewej stronie, stanowiący (pierwsze) miejsce podania zastrzyku został pobrany do oceny tolerancji miejscowej. Ponadto pobrano próbki mięśni (mieszane próbki mięśni części tylnej/przedniej), tłuszczu (mieszane próbki tłuszczu okołonerkowego/sięciowego), całej wątroby, obu nerek oraz fragmentu ciała po prawej stronie, stanowiącego (ostatnie) miejsce podania zastrzyku (przybliżone wymiary próbki: średnica 10 cm i głębokość 6 cm). Probki schłodzono, poddano homogenizacji i przechowywano w temperaturze -80°C do momentu przeprowadzenia analizy 4-6 miesięcy później (trwałość przechowywania została potwierdzona). Wszystkie próbki analizowano pod kątem stężenia amoksycyliny przy użyciu metody HPLC-UV po przyjęciu granicy oznaczalności rzędu 25 µg/kg dla wszystkich tkanek.

<sup>3</sup> Pod różnymi nazwami, tak jak wyszczególniono w Aneksie I  
PL

W miejscach podania zastrzyku stwierdzono najwyższe stężenia pozostałości, na drugim miejscu uplasowały się nerki. W miejscach podania zastrzyku stężenia amoksycyliny wynosiły 5822 do 149831 µg/kg w dniu 1, poniżej granicy ilościowej do 21724 µg/kg w dniu 7, poniżej granicy oznaczalności do 1651 µg/kg w dniu 14, poniżej granicy ilościowej do 472 µg/kg w dniu 21 oraz poniżej granicy oznaczalności do 162 µg/kg w dniu 36.

W grupie trzody chlewnej dziesięciu samcom i dziesięciu samicom (masa ciała:  $42 \pm 7$  kg) podano domięśniowo dwa zastrzyki zawierające Suramox 15% LA w dawce 15 mg/kg masy ciała (1 ml na 10 kg). Pierwszy zastrzyk podano domięśniowo po lewej stronie szyi, drugi zastrzyk podano 48 godzin później po prawej stronie szyi. Wielkość zastrzyku wahała się w granicach 2,88 do 5,52 ml. Grupy składające się z 4 zwierząt (2 samce i 2 samice) zostały poddane ubojowi 1, 7, 14, 21 i 27 dni po podaniu ostatniego zastrzyku. Przy uboju fragment ciała po lewej stronie, stanowiący (pierwsze) miejsce podania zastrzyku został pobrany do oceny tolerancji miejscowej. Ponadto pobrano próbki mięśni (mieszane próbki mięśni części tylnej/przedniej), skóry i tłuszczu w naturalnych proporcjach, całej wątroby, obu nerek oraz fragmentu ciała po prawej stronie, stanowiącego (ostatnie) miejsce podania zastrzyku (przybliżone wymiary próbki: średnica 10 cm i głębokość 6 cm). Próbki schłodzono, poddano homogenizacji oraz przechowywano w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  do momentu przeprowadzenia analizy 4 - 6 miesięcy później; trwałość przechowywania została potwierdzona. Wszystkie próbki analizowano pod kątem stężenia amoksycyliny przy użyciu metody HPLC-UV (HPLC-fluorescencja dla wątroby) po przyjęciu granicy ilościowej rzędu 25 µg/kg dla wszystkich tkanek.

W miejscach podania zastrzyku stwierdzono najwyższe stężenia pozostałości, na drugim miejscu uplasowały się nerki. Natomiast profil zmniejszania poziomu pozostałości w nerkach wskazywał na pewne nieregularności. W miejscach podania zastrzyku stężenia amoksycyliny wynosiły 14209 do 109535 µg/kg w dniu 1, 358 do 5429 µg/kg w dniu 7, 182 do 2816 µg/kg w dniu 14, poniżej granicy oznaczalności do 211 µg/kg w dniu 21 oraz poniżej granicy oznaczalności do 38 µg/kg w dniu 27. W nerkach stężenia amoksycyliny wynosiły 5446 do 9896 µg/kg w dniu 1, 45 do 811 µg/kg w dniu 7, poniżej granicy ilościowej w dniu 14, poniżej granicy oznaczalności do 180 µg/kg w dniu 21 oraz poniżej granicy oznaczalności do 62 µg/kg w dniu 27.

## **2.1 Obliczenie okresów karencji dla preparatu Suramox 15% LA**

Podmiot odpowiedzialny wstępnie dostarczył dane na temat poziomów pozostałości u bydła i trzody chlewnej, po podaniu zalecanych dawek rozpatrywanego produktu. Jednakże dane pochodzące z tych badań nie pozwalają na tym etapie na ustalenie okresów karencji dla bydła lub trzody chlewnej przy wymaganym poziomie pewności.

W przypadku bydła miejsce podania zastrzyku było tkanką uwzględnianą przy określaniu okresu karencji, a stężenia pozostałości amoksycyliny w miejscach podania zastrzyku nadal wynosiły więcej niż najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości przy ostatnim uboju. Do dostarczonych danych nie można zastosować ani podejścia statystycznego (duża ekstrapolacja), ani podejścia alternatywnego (wartości powyżej najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości przy ostatnim etapie), dlatego też nie można określić okresu karencji zgodnie z „Uwagami: Podejście do harmonizacji okresów karencji” (EMA/CVMP/036/95-FINAL). Ponadto dane te pochodziły od zwierząt ważących około 200 kg, którym podano tylko jeden zastrzyk z dawką, a które niekoniecznie są reprezentantami zwierząt o większej masie, wymagających większej liczby zastrzyków. Poza tym, metoda analityczna służąca do określenia poziomu pozostałości nie została odpowiednio zwalidowana.

W przypadku trzody chlewnej o masie 40-50 kg, możliwe było określenie okresu karencji rzędu 35 dni w oparciu o pozostałości leku obecne w miejscu podania zastrzyku. Jednakże, profil pozostałości w nerkach był nieregularny i nadal obserwowano stężenia powyżej najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości przy ostatnim uboju. Dlatego też nerki były brane pod uwagę jako tkanka uwzględniana przy określaniu okresu karencji. Dostępne dane nie pozwoliły na określenie rzetelnego okresu karencji w oparciu o poziomy pozostałości w nerkach, ani za pomocą metody statystycznej, ani metody alternatywnej.

### **3. Ponowne rozpatrzenie opinii**

W szczegółowych podstawach do ponownego rozpatrzenia wniosku podmiot odpowiedzialny uzasadniał, że trzy z ośmiu próbek nerek ze stężeniem amoksycyliny przekraczającym MRL w 21 i 27 dniu po ostatnim podaniu powinny zostać uznane za artefakty z powodu ich nieprawidłowego profilu kinetycznego zmniejszania pozostałości.

Podczas gdy stężenia amoksycyliny powyżej MRL oznaczone w dwóch punktach czasowych po pozornie jednoznacznym wyniku po 14 dniach mogły być artefaktem, tak samo można wysunąć argument, że to wyniki po 14 dniach nie były wiarygodne. Zważywszy, że badanie było zgodne z dobrą praktyką laboratoryjną, CVMP nie może pochopnie odrzucić wyników, o których mowa, zwłaszcza iż znaleziono łącznie trzy „pozytywne” próbki.

Podmiot odpowiedzialny uzasadniał również, że zastosowana metoda nie była prawdopodobnie wystarczająco odporna i przytoczył niedawną publikację, w której mowa o potrzebie odbiaćzania w celu poprawy odzysku metody. Uznając, że podmiot odpowiedzialny posiada uzasadnienie naukowe, i że metoda powinna była zawierać dodatkowy etap oczyszczenia w celu poprawy odzysku, słaby punkt argumentu stanowił fakt, że tym samym wszystkie wyniki mogły zostać zaniżone. Ponadto metoda, którą się posłużono, została poddana walidacji na podstawie serii wzmocnionych próbek. Z racji, że dane walidacyjne mieściły się w zakresie przyjętych specyfikacji, CVMP nie mógł przyznać, że odrzucenie wyników powyżej MRL jako artefaktów było stosowne.

Podmiot odpowiedzialny argumentował wreszcie, że zastosowana metoda fluorymetryczna pozwalała na wykrycie pozostałości produktów rozkładu amoksycyliny, tak więc odnotowane stężenia mogły zostać zawyżone. Ponieważ zastosowana metoda została zwalidowana pod odpowiednią kontrolą, CVMP nie uważał za stosowne nieuznanie metody, podczas gdy jednocześnie uznawał jej ważność w przypadku wszystkich innych wyników.

### **4. Ocena nowych danych w odpowiedzi na wniosek o ponowne rozpatrzenie opinii ze strony Komisji Europejskiej**

W trakcie procedury o ponowne rozpatrzenie opinii przedstawiono jedno nowe badanie GLP z udziałem bydła i dwa uzupełniające badania GLP pozostałości z udziałem trzody chlewnej.

Szesnaście sztuk bydła poddano ubojowi 7, 14, 46 i 57 dni po leczeniu preparatem Suramox. Pozostałości w mięśniach, tkance tłuszczowej, wątrobie i nerkach pozostawały poniżej MRL we wszystkich punktach czasowych. Pozostałości w miejscach wstrzyknięcia były wysokie i w ostatnim punkcie czasowym nadal 5-krotnie przekraczały MRL dla mięśni.

Szesnaście sztuk trzody chlewnej poddano ubojowi 7, 14, 21 i 27 dni po leczeniu preparatem Suramox. Pozostałości w mięśniach, tkance tłuszczowej i wątrobie pozostawały poniżej MRL we wszystkich punktach czasowych. Pozostałości w nerkach wynosiły od poniżej granicy oznaczalności do 150 µg/kg po 7 dniach, a w późniejszych punktach czasowych pozostawały poniżej granicy oznaczalności. Pozostałości w miejscach wstrzyknięcia były wysokie i w ostatnim punkcie czasowym nadal 5-krotnie przekraczały MRL dla mięśni.

W badaniu uzupełniającym osiem świń poddano ubojowi 30 i 36 dni po leczeniu preparatem Suramox. Oceniano jedynie pozostałości w miejscach wstrzyknięcia. Przedstawione wyniki wskazują na to, że wartości pozostałości wynosiły poniżej MRL dla mięśni we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem 1 zwierzęcia w ostatnim punkcie czasowym, u którego stężenie 6-krotnie przewyższało MRL dla mięśni. W przypadku jednego zwierzęcia nie podano wyników po 30 dniach.

### **5. Określenie okresów karencji po rozpatrzeniu wszystkich dostępnych badań pozostałości z udziałem trzody chlewnej i bydła**

Wraz z przedstawieniem nowego badania pozostałości z udziałem bydła podmiot odpowiedzialny zaproponował okres karencji wynoszący 96 dni na podstawie metody statystycznej. Przedstawiając Komitetowi wyjaśnienia ustne dotyczące nowych przedstawionych danych, podmiot odpowiedzialny zgodził się jednak z tym, że okresów karencji dla bydła nie można ustalić na podstawie dostępnych danych.

CVMP uznał, że metody statystycznej nie można zastosować na podstawie przedstawionych danych z nowego badania. Nie można zastosować metody alternatywnej, gdyż w ostatnim punkcie czasowym stężenia pozostałości w miejscu wstrzyknięcia do 5 razy przekraczały MRL dla mięśni.

Wraz z przedstawieniem nowych badań pozostałości z udziałem trzody chlewnej podmiot odpowiedzialny zaproponował okres karencji wynoszący 38 dni na podstawie dwóch przedstawionych badań.

CVMP zauważył, że przy obliczaniu okresu karencji podmiot odpowiedzialny wyłączył dwie obserwacje jako znacznie odbiegające od pozostałych. CVMP uznał, że nie było to naukowo uzasadnione. Nie można było zastosować metody statystycznej ani alternatywnej, gdyż w ostatnim punkcie czasowym pozostałości w miejscu wstrzyknięcia do 6 razy przekraczały MRL dla mięśni.

Na podstawie oryginalnego badania zmniejszenia poziomu pozostałości u trzody chlewnej CVMP uznał, że nerki stanowiły tkankę ograniczającą dla ustalenia okresu karencji. Jednak biorąc pod uwagę także dwa nowe badania zmniejszenia poziomu pozostałości u świń, CVMP uznał, że łącznie dane wskazują na to, że zmniejszenie poziomu pozostałości w miejscu wstrzyknięcia określa okres karencji.

Tym samym nie było możliwe zalecenie okresów karencji dla bydła i dla trzody chlewnej.

## PODSTAWY ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę arbitrażu zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w interesie Wspólnoty w sprawie bezpieczeństwa użytkownika dla krajowych zezwoleń na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Suramox 15% LA pod różnymi nazwami, tak jak wyszczególniono w Aneksie I;
- Komitet dokonał oceny informacji dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w odpowiedzi na listę pytań zatwierdzoną przez CVMP, argumentów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny w celu poparcia wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii oraz nowych danych na temat pozostałości udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny podczas ponownego rozpatrywania opinii na żądanie Komisji Europejskiej;
- CVMP uznał, że na podstawie dostarczonych danych o zmniejszaniu pozostałości dotyczących zmniejszenia pozostałości amoksyliny po podaniu przez wstrzyknięcie nie było możliwe ustalenie okresu karencji dla bydła i trzody, gdyż:
  - o w przypadku bydła stężenia pozostałości w miejscu podania zastrzyku nadal przekraczały najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości przy ostatnim uboju;
  - o w przypadku trzody chlewnej stężenia pozostałości w nerkach nadal przekraczały najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości przy ostatnim uboju;
- CVMP po rozpatrzeniu dostarczonych danych uznał, że obecne zatwierdzone okresy karencji dla bydła i trzody są niewystarczające, aby zagwarantować, że artykuły spożywcze uzyskane od leczonego zwierzęcia nie zawierają pozostałości leku, co może stanowić zagrożenie dla zdrowia konsumenta;

CVMP zaleca, aby zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Suramox 15% LA pod różnymi nazwami, jak określono w Aneksie I, w postaci zawiesiny do wstrzykiwań dla trzody chlewnej i bydła.

W celu rozważenia zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, konieczne byłoby dostarczenie danych na temat zmniejszania poziomu pozostałości w późniejszych punktach czasowych, umożliwiające określenie okresu karencji zarówno dla wołowiny i wieprzowiny, jak i dla podrobów.

W celu zapewnienia zharmonizowanego stanowiska odnośnie do ustalenia okresów karencji, zdecydowanie zaleca się przedstawianie CVMP do oceny wszystkich nowych badań nad zmniejszaniem poziomu pozostałości wykonywanych w celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.